Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Uhlenhuth); Abteilung für Typhusbekämpfung (Leiter: Prof. Dr. Kuhn) zu Straßburg i. Els.

Ueber Agglutination bei Paratyphus A

Inaugural-Dissertation

der Medizinischen Fakultät

der

Kaiser Wilhelm-Universität Straßburg

zur Erlangung der Doktorwürde

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Max Uckermark

approb. Arzt aus Straßburg i. Els.

Jena

Gustav Fischer

1918

Z. XI.

Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Uhlenhuth); Abteilung für Typhusbekämpfung (Leiter: Prof. Dr. Kuhn) zu Straßburg i. Els.

Ueber Agglutination bei Paratyphus A

Inaugural-Dissertation

der Medizinischen Fakultät

der

Kaiser Wilhelm-Universität Straßburg

zur Erlangung der Doktorwürde

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Max Uckermark
approb. Arzt aus Straßburg i. Els.

Jena
Gustav Fischer
1918

Gedruckt mit der am 26. Juli 1917 erteilten Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Straßburg.

Referent:
Geheimrat Prof. Dr. Uhlenhuth.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XXVII.

Im Jahre 1898 berichtet der Amerikaner Gwyn (13) über einen Fall aus dem John Hopkins-Hospital in Baltimore, der die klassischen Zeichen des Typhus abdominalis bot, ohne daß Typhusbacillen von dem Serum des Kranken verklebt oder im Blute und den Ausscheidungen gefunden worden wären. Dagegen gelang es, aus dem Blute einen typhusähnlichen Bacillus zu züchten, der agglutiniert wurde, und den Gwyn in ätiologischer Beziehung zur Krankheit setzte. Er stellte ihn auf Grund der morphologischen, Kultur- und Immunitätsbefunde zwischen den Eberth-Gaffkyschen und die Colibacillen und nannte ihn im Anschluß an einen von Gilbert geprägten Ausdruck: Para-Colonbacillus. Wenige Jahre später, 1901, beschreibt Schottmüller (42) zwei Gruppen von Erregern, die in einer Reihe von Fällen das klinische Bild des Unterleibstyphus hervorgerufen hatten, aber in biologischer und agglutinatorischer Hinsicht sich mannigfach vom Typhusbacillus unterschieden. Der Autor bezeichnet seinen Erreger als Paratyphusbacillus. Die Schottmüllerschen Befunde werden 1903 von Brion und Kayser (10) bestätigt und von ihnen die Ausdrücke Paratyphus A und B angewandt. Der Gwynsche Para-Colonbacillus entspricht dem Typus A von Brion und Kayser.

Während nun in der Folgezeit dem Typus B größeres Interesse entgegengebracht wurde und über ihn eine reiche Literatur entstand, fand der Typus A nur geringe Beachtung von seiten der Forscher. Das erklärt sich daraus, daß er in Deutschland und auch im Auslande nur selten ge-

funden wurde. 1906 schreibt Kolle (24): „Der Typus A des Paratyphusbacillus kommt als verbreiteter Krankheitserreger nicht in Frage. Sein Vorkommen ist eine Rarität und seine ätiologische Bedeutung noch nicht bewiesen.“ 1913 weisen Uhlenhuth und Hübener (2) in Kolle-Wassermann darauf hin, daß der Paratyphus A nur geringe praktische Bedeutung besitze. Und 1914 sagt Jochmann (46) in seinem Lehrbuch der Infektionskrankheiten: „Der Bacillus paratyphosus A ist viel seltener als der Paratyphusbacillus B und spielt deshalb für die Pathogenese des Menschen nur eine geringe Rolle.“ Im Frieden sind diese Urteile, wenigstens für Deutschland, sicher berechtigt. Jetzt im Kriege treffen sie nicht ganz zu. In den letzten 2 Jahren ist über Auftreten von Paratyphus A mehrfach berichtet worden. Eine außergewöhnlich große praktische Bedeutung ist aber auch heute dem Paratyphus A nicht beizumessen. Sein vermehrtes Auftreten betrachtet Lehmann (24—29) als ein Geschenk unserer Feinde, weil eine von ihm beobachtete Epidemie von 27 Fällen auf einen Fremdenlegionär zurückzuführen war, der als Bacillenträger entlarvt wurde, und zweitens Paratyphus A und B in tropischen und subtropischen Ländern ungleich häufiger vorkomme als bei uns.

In Straßburg hat Tabora (48) 1915 auf vermehrtes Auftreten von Paratyphus A hingewiesen. Dieselbe Beobachtung machte die Bakteriologische Anstalt für Elsaß bereits 1914. Im Herbst 1916 gelangte erneut eine Reihe von Paratyphus A-Fällen zur Untersuchung, die sowohl Militär als auch Zivil berührten.

Interessante Feststellungen bezüglich des agglutinatorischen Verhaltens eines der geprüften Stämme haben den Leiter der Bakteriologischen Anstalt, Herrn Prof. Dr. Kuhn, veranlaßt, mich mit der weiteren Prüfung dieses Stammes und der agglutinatorischen Verhältnisse bei Paratyphus A überhaupt zu beauftragen.

Zur Morphologie und Biologie des Paratyphus A.

Die Grundlage für die Beurteilung von Mikroorganismen bilden Morphologie, kulturelles Verhalten und Immunitätsreaktionen. Ueber die Morphologie der Paratyphus A-Bacillen liegen ziemlich einheitliche Angaben vor. Die meisten Autoren bezeichnen sie als lebhaft bewegliche Stäbchen, die etwas kürzer oder gleich lang erscheinen wie Typhusbacillen. Ich habe den Eindruck gewonnen, daß die Paratyphus A-Stäbchen etwas kürzer sind als die Eberth-Gaffkyschen Bacillen. Von den Immunitätsreaktionen, soweit sie die Verklebbarkeit der Paratyphus A-Bacillen betreffen, handelt der Hauptteil der Arbeit. Ueber die kulturellen Eigenschaften finden sich selbst in der allerneuesten Literatur nicht ganz einheitliche Angaben. Das liegt zunächst einmal daran, daß die Autoren nicht durchweg die gleichen Nährböden benutzen, und deshalb auch die

Beurteilung nicht eine vollkommen einheitliche sein kann. Zweitens beruht es aber auch darauf, daß an die Nährböden Ansprüche gestellt werden, denen sie aus äußeren Gründen nicht genügen können. Ich meine speziell die Zuckernährböden. Schon Kutscher und Meinicke (26) betonen 1906, daß dabei nach früheren eigenen und zahlreichen Erfahrungen anderer Autoren eindeutige Ergebnisse nicht erwartet werden können. Zur Beleuchtung dieser Tatsache habe ich aus der neuesten Literatur 2 Versuchsreihen über das Verhalten von Paratyphus A-Bacillen gegenüber verschiedenen Zuckerarten nebeneinander gestellt. Daneben habe ich einige eigene Versuche gereiht.

	Bieling (7)	Lehmann (28)	Eigene Untersuchung
Saccharose	0	0	0
Laktose	0	0	0
Maltose	R	G R	0
Dextrose	G R	G R	G R
Lävulose	G R	nicht untersucht	nicht untersucht
Mannose	G R	G R	dgl.
Galaktose	G	G R	„
Arabinose	0	G R	„
Rhamnose	G R	G R	„
Xylose	0	nicht untersucht	„
Mannit	G R	G R	„

G bedeutet Gärung, R = Rötung.

Agglutination bei Paratyphus A.

A. Die agglutinatorischen Beziehungen zwischen Paratyphus A-Bacillen und homologem Immunserum.

Ueber typisches und atypisches Verhalten von Paratyphus A-Bacillen zu Paratyphus A-Immunserum bestehen nur in sehr beschränktem Umfange Angaben. Es ist bekannt, daß Typhusbacillen, die frisch aus dem Körper gezüchtet worden sind, zuweilen sehr geringe Neigung zeigen, durch spezifisches Immunserum verklebt zu werden. Man weiß auch, daß die Reaktion des Nährbodens auf die agglutinatorischen Eigenschaften der Erreger Einfluß auszuüben vermag, ferner daß nicht jeder Kranke in gleichem Maße in seinem Serum spezifische Antikörper erzeugt und daß nicht jedes Tier sich gleichmäßig zur Herstellung künstlicher Immunsera eignet. Soweit überhaupt Mitteilungen für Paratyphus A in dieser Hinsicht vorliegen und soweit meine eigenen Erfahrungen reichen, bestehen darin keine Besonderheiten. Ich möchte betonen, daß ich bei Beobachtung der üblichen Vorsichtsmaßregeln stets eine einwandfreie Reaktion erhielt.

Zupnik (49) weist allerdings 1904 darauf hin, daß Paratyphus A-Stämme von Paratyphus A-Immunseris verschiedener Herkunft sehr verschieden stark verklebt werden können. Doch wird diese Arbeit von Kutscher und Meinicke (26) 1906 einer scharfen Kritik unterzogen. 1910 referiert Schöne (41) über Arbeiten von Morgan und von Uhlenhuth und Hübener, die über Paratyphus A-Bacillen tierischen Ursprungs handeln. Er selbst berichtet auch über einen entsprechenden Fall. Morgan erhielt bei der Untersuchung von Faeces und Abschabungen von der Darmschleimhaut von Kaninchen, Meerschweinchen, Schweinen, Schafen und einem Kalbe, sowie einem Pferde 10 Kulturen, die in ihrem Verhalten gegenüber Kohlehydraten, sowie in ihren sonstigen Eigenschaften im wesentlichen dieselben Merkmale aufwiesen wie Paratyphus A-Bacillen in ihrer Reaktion gegenüber 4 künstlichen Paratyphus A-Immunseris, jedoch gar keine Verwandtschaft mit diesen zeigten. Dazu sei bemerkt, daß Paratyphus B-Bacillen aus dem Tiere unter Umständen nicht durch Immunsera verklebt werden, die mit menschlichen Paratyphus B-Bacillen hergestellt wurden, während sie sofort positive Reaktion zeigen, sobald sie mit Immunseris zusammengebracht werden, die durch Behandlung mit tierischen Paratyphus B-Bacillen gewonnen wurden. Leider fehlen mir nähere Daten über die Morganschen Sera. Uhlenhuth und Hübener haben später bei Versuchen über die Schweinepest aus den Organen von Ferkeln, die mit keimfrei gemachten Filtraten von Schweinepestvirus infiziert worden waren, 3 Stämme von Bacillen gezüchtet, die sich nicht nur kulturell, sondern auch agglutinatorisch als Paratyphus A-Bazillen erwiesen, indem sie von Paratyphus A-Immunserum vom Titer 2000 bis zur Grenze verklebt wurden. Gleichwohl sprechen die Autoren nur von Paratyphus A-ähnlichen Stämmen. Schöne selbst züchtete aus einer Salamiwurst, durch deren Genuß ein junges Mädchen erkrankte, während die anderen Personen, die davon gegessen hatten, gesund blieben, ein Stäbchen, das sich kulturell wie Paratyphus A verhielt, agglutinatorisch aber kein einwandfreies Ergebnis lieferte. Es wurde durch ein Serum aus dem Institut für Infektionskrankheiten mit dem Titer 800 bis zu der Verdünnung 1:200 und durch ein Serum mit dem Titer 12 000, das der Autor aus einem Kaninchen gewann, bis zu einer solchen von 1:500 verklebt. Die praktische Bedeutung dieser Befunde leuchtet ohne weiteres ein. Obwohl ich von meinem eigentlichen Thema abweiche, möchte ich doch darauf hinweisen, da man sie in neuerer Zeit völlig zu vergessen scheint und lediglich auf die Uebertragung vom Menschen achtet. Zweifellos spielt diese die Hauptrolle. Doch muß man andererseits auch bedenken, daß die Frage, inwieweit der Bacillus paratyphosus A als Nahrungsmittelvergifter in Betracht kommt, von grundsätzlicher Bedeutung ist. Es dürfte von Interesse sein, daß Jochmann (46) in seinem Lehrbuch der Infektionskrankheiten 1914 den Bacillus paratyphosus A ausschließlich als Nahrungsmittelvergifter auffaßt, der hauptsächlich durch Wasser und Milch übertragen werde, wobei aber zu bedenken sei, daß man ihn auch in den Faeces von Schlachttieren finde.

Eigene Versuche.

In einer Reihe von Versuchen habe ich Paratyphus A-Stämme in ihrem agglutinatorischen Verhalten gegenüber einem Paratyphus A-Immunserum vom Titer 5000 und einem solchem vom Titer 600 geprüft.

Die Ablesung erfolgte makroskopisch unter Nachprüfung durch das Agglutinoskop von Kuhn und Woithe nach 3-stündigem Aufenthalt der angesetzten Proben bei 37° und nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur. Die verwandten Sera waren Kaninchensera und stammten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt. Bei 6 Stämmen wurde das agglutinatorische Verhalten in längeren Reihen von Ueberimpfungen geprüft. Die Ergebnisse dieser letzten Untersuchungen finden sich in den Tabellen unter eigenen Versuchen im Abschnitt B.

Paratyphus A-Stämme	Paratyphus A-Serum Titer 600		Paratyphus A-Serum Titer 5000	
	Verklebung		Verklebung	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiteren 16 Std. im Zimmer	nach 3 Std. bei 37°	nach weiteren 16 Std. im Zimmer
G 33. Ue.	1000[1])	1000	5 000	5 000
T 15. „	2000	5000	5 000	10 000
465 14. „	2000	2000	10 000	10 000
518 11. „	2000	2000	10 000	10 000
Franz 10. „	1000	1000	2 000	5 000
510 12. „	2000	2000	5 000	10 000
386 15. „	1000	1000	5 000	10 000
352 20. „	2000	5000	5 000	10 000
Hochstätter	2000	2000		
Eichhorn	2000	5000		
Scheibenphlug	2000	2000		
A 2	2000	5000		
Reindel	1000	2000		

Ue. = Ueberimpfung.

Zusammenfassung:

1) Paratyphus A-Bacillen werden, soweit sie aus menschlichen Ausscheidungen stammen und kulturell einwandsfrei sind,

---

1) Die Zahlen in allen tabellarischen Zusammenstellungen geben den Grad der Serumverdünnungen an, bei dem die geprüften Stämme noch einwandfrei verklebt wurden. Statt 1000, 2000 usw. ist zu lesen: 1:1000, 1:2000 usf.

von Paratyphus A-Immunseris, die mit menschlichen Paratyphus A-Bacillen gewonnen worden sind, in der Regel bis zur Titergrenze und darüber hinaus verklebt. Geringe Schwankungen kommen vor.

2) Paratyphus A-Bacillen aus tierischen Ausscheidungen können ein völlig indifferentes Verhalten zeigen. Doch sind die einschlägigen Verhältnisse noch nicht so weit geklärt, daß ein abschließendes Urteil gefällt werden könnte.

B. Die agglutinatorischen Beziehungen zwischen Paratyphus A-Bacillen und heterologen Immunseris.

I. Bei der Verwendung künstlichen (tierischen) Immunserums,

II. bei der Verwendung natürlichen (Kranken-)Immunserums.

I. Paratyphus A-Bacillen und künstliches (tierisches) heterologes Immunserum.

Brion und Kayser (10) lassen 1902 ein stark wirkendes Typhusimmunserum auf einen von ihnen gezüchteten Paratyphus A-Stamm einwirken und erhalten keine Verklebung.

Hoffmann (19) immunisiert im gleichen Jahre ein Kaninchen mit Typhus bis 2100, mit Paratyphus B bis 1400, mit Coli bis 2100, mit Typhus und Paratyphus B gleichzeitig bis 800 bzw. 600. Mitagglutination von Paratyphus A-Bacillen erfolgt durch das Typhusimmunserum bis zu der Verdünnung 1 : 50, das Paratyphus B- und Coliserum, sowie durch das gleichzeitig Typhus- und Paratyphus B-Antikörper enthaltende nicht.

1905 prüft Lippschütz (32) das Verhalten von 5 Typhusseris gegenüber verschiedenen pathogenen Erregern, darunter auch gegenüber Paratyphus A-Bacillen. Die Sera haben als Titer zweimal 20 000, zweimal 10 000, einmal 600. Paratyphus A-Bacillen werden von keinem Serum verklebt. Lippschütz führt vergleichenderweise einen Befund von Bruns und Kayser an (Bd. 39 der Zeitschr. f. Hygiene). Hier werden Paratyphus A-Bacillen mit einem Typhusserum vom Titer 50 000 zusammengebracht und bis zu der Verdünnung 1 : 250 verklebt.

Im gleichen Jahre immunisiert Korte (25) 3 Kaninchen, 2 mit demselben, 1 mit einem anderen Paratyphus B-Stamm und entnimmt von jedem 2mal Blut. Das 1. Mal während, das 2. Mal nach beendeter Immunisierung. Das Ergebnis ist:

	Stamm	Verklebung	Stamm	Verklebung
Kaninch. I: 1. Entnahme	B	10 000[1])	A	0 (bei einer Verdünnung von 1 : 40)
2. „	B	20 000	A	0 dgl.
Kaninch. II: 1. „	B	160 000	A	40
2. „	B	10 000	A	40

Bei der 2. Entnahme war das Tier kachektisch. Es kam nachher zum Exitus.

Kaninch. III: 1. Entnahme	B	5 000	A	10
2. „	B	1 200	A	10

Das Tier bekam während der Immunisierung die Räude. Die zweite Blutentnahme zögerte sich sehr lange hinaus.

Porcile (36) benutzt 1905 7 Typhusimmunsera vom Titer 2000, 3 Paratyphus B-Sera vom Durchschnittstiter 300, 1 Gärtner-, 2 Coli- und 1 Faecalis alcaligenes-Serum zu Agglutinationsversuchen gegenüber verschiedenen Erregern, darunter auch 2 Paratyphus A-Stämmen, deren einen er als Straßburg A, und deren anderen er als Schottmüller A bezeichnet. Er findet:

Stämme	Verklebung						
	Sera						
	Ty 1	Ty 2	Ty 3	Ty 4	Ty 5	Ty 6	Ty 7
Straßburg A	100	50	20	20	50	20	nicht geprüft
Schottmüller A	nicht geprüft	50	20	nicht geprüft	50	20	20

Stämme	Verklebung						
	Sera						
	B 1	B 2	B 3	Gärtner	Coli 1	Coli 2	Faecal. alcalig.
Straßburg A	(20 ±)	20	20	(20 ±)	50	0	0
Schottmüller A	(20 ±)	20	50	0	50	0	(20 ±)

1906 befassen sich Kutscher und Meinicke (26) eingehend mit Immunitätsreaktionen bei Paratyphus A- und B-, Enteritis- und Mäusetyphus-Bacillen. Dabei prüfen sie das agglutinatorische Verhalten von 5 Paratyphus A-Stämmen gegenüber verschiedenen Immunseris. Es handelt sich um die Stämme Müller und Barg von Schottmüller, Brion-

1) In allen tabellarischen Zusammenstellungen bezeichnen die Ziffern den Grad der Serumverdünnung, bei der noch eine deutliche Verklebung stattfand. Nicht ganz einwandfreie Ziffern sind eingeklammert und mit ± versehen.

Kayser und Hewlet, die den Verfassern von Bonhoff überlassen wurden, und die Laboratoriumskultur.

3 verschiedene Paratyphus B-Sera verklebten die 5 Paratyphus A-Stämme nur sehr gering. Dasselbe Bild zeigte Mäusetyphusserum. Enteritisserum vom Titer 2000 und Typhus-Pferdeserum vom Titer 10 000 zeitigten folgendes Ergebnis:

Stämme (Paratyphus A)	Verklebung	
	Sera	
	Enteritis	Pferdetyphus
Laboratoriumsstamm	50	200
Müller	100	50
Barg	50	100
Brion-Kayser	(50)	200
Hewlet	(50)	100

1908 benutzte Groß (16) zu Agglutinationsversuchen 3 Meerschweinchenimmunsera, die er mit 3 verschiedenen Typhusstämmen hergestellt hatte. Alle 3 Sera beeinflußten Paratyphus A-Bacillen nur wenig:

Stamm	Verklebung		
	Sera		
	Ty 1	Ty 2	Ty 3
A	50	25	50

Die Sera wurden an den 5 Typhusstämmen geprüft, mit denen sie erzeugt worden waren. Serum 1 verklebte Typhusstämme 1—3 in den Verdünnungen 1 : 1600, 1 : 400 und 1 : 100, Serum 2 in den Verdünnungen 1 : 100, 1 : 200, 1 : 100, Serum 3 in den Verdünnungen 1 : 400, 1 : 25, 1 : 800.

1908 berichten Baermann und Eckersdorff (13), daß 5 Paratyphus A-Stämme, die von einem Paratyphus A-Immunserum mit dem Titer 2000 annähernd bis zur Titergrenze verklebt wurden, durch ein Typhusserum vom Titer 10 000 nur in einem Falle eine einwandfreie Beeinflussung in der Verdünnung 1 : 100 erfuhren.

1910 agglutiniert Purjesz (37) mit einem Typhuskaninchenserum den eigenen Stamm in der Verdünnung 1 : 250, einen Paratyphus A-Stamm 1 : 180, einen anderen 1 : 100; mit einem Paratyphus B-Serum den eigenen Stamm in der Verdünnung 1 : 1000, einen Paratyphus A-Stamm 1 : 100, einen anderen kaum 1 : 100.

1911 erhält Springer (43) als Mitagglutination von Paratyphus A-Bacillen durch ein Typhusserum vom Titer 50 000 den Wert 1 : 100, durch ein Paratyphus B-Serum vom Titer 50 000 1 : 800, durch ein Gärtnerserum vom Titer 25 600 1 : 200, durch ein Schweinepestserum vom Titer 6400 1 : 100.

1916 gibt Svestka (45) an, daß Stämme, die aus 13 verschiedenen Fällen von Paratyphus A gezüchtet wurden, durch ein Paratyphus A-

Immunserum mit dem Titer 3000 eine Verklebung bis weit über die Titergrenze hinaus erfuhren, teilweise bis 12 000. Setzt man den Endtiter gleich 1, so ergibt das einen 4-fachen Agglutinationswert. Durch hochwertiges Typhus- und Paratyphus B-Immunserum wurden sie nicht verklebt.

Frenzel (15) beschreibt einen Fall von Nephroparatyphus A, der unter dem Bilde der Septikämie zum Exitus kommt. Der gewonnene Stamm ergibt als Agglutinationsbild:

Stamm	Verklebung			
	Sera			
	A 8000	Ty hochwertig	B hochwertig	Gärtner hochwertig
A	8000	400	200	200

Bieling (7) stellt 50 Paratyphus A-Stämme zusammen, die sämtlich mit Paratyphus A-Immunserum bis zur Titergrenze verkleben. Es folgt das Ergebnis einer Prüfung mit Typhusserum vom Titer 8000, Paratyphus B-Serum vom Titer 10 000 und Gärtnerserum vom Titer 8000:

Paratyphus A-Stämme	Verklebung durch Ty-Serum Titer 8000	Paratyphus A-Stämme	Verklebung durch B-Serum Titer 10 000	Paratyphus A-Stämme	Verklebung durch A-Serum Titer 8000
6 St.	400	4 St.	400	—	—
22 St.	200	12 St.	200	2 St.	200
12 St.	100	20 St.	100	8 St.	100

Annemarie Schmitz und Leopold Kirschner (40) unterwerfen 23 Paratyphus A-Stämme der Agglutination durch homologes Serum vom Titer 40 000, Typhusserum vom Titer 8000, B-Serum vom Titer 20 000 und Gärtner-Serum vom Titer 10 000. Sämtliche Stämme werden von dem Paratyphus A-Serum bis zur Titergrenze 40 000 verklebt. Kein Stamm wird von den heterologen Seris beeinflußt. Paratyphus B-Bacillen, die mit den gleichen Seris geprüft werden, zeigen deutliche Mitagglutination.

Lehmann, Mäulen und Schricker (30) bringen eine Tabelle, in der sie das agglutinatorische Verhalten von 9 sicheren Paratyphus A-Stämmen gegenüber Paratyphus A-, B- und Typhusserum darstellen. Sämtliche Stämme werden vom homologen Serum bis zur Titergrenze verklebt. Bei mehrfacher Untersuchung zeigen sich geringe Schwankungen. Dies Verhalten fällt auch bei der Mitagglutination durch Typhus und Paratyphus B-Serum auf. Hier verhält es sich im allgemeinen so, daß bei wiederholter Untersuchung die Höhe der Mitverklebung fällt. In nachstehender Tabelle ist immer nur eine Untersuchung und zwar die mit dem höchsten Agglutinationswert wiedergegeben. ± und ? der Autoren ist durch einen Strich ersetzt.

Paratyphus A-Stämme	Verklebung	
	Sera	
	Ty	B
Stamm 1	—	100
„ 2	50	100
„ 3	50	100
„ 4	—	100
„ 5	—	100
„ 6	—	100
„ 7	—	—
„ 8	—	100
„ 9	100	50
Labor. I	100	50
„ II	100	50

Köhler (47) unterwirft eine Reihe aus einer Paratyphus A-Epidemie gezüchteter Stämme zunächst der Probeagglutination und wertet nachher genauer aus. Die verwandten Sera sind: Paratyphus A-Kaninchenserum vom Titer 4000, Typhus-Eselserum vom Titer 10 000, Paratyphus B-Eselserum vom Titer 5000, Enteritis Gärtner-Eselserum vom Titer 5000.

Die Probeagglutination fällt mit dem Paratyphus A-Serum stets positiv, mit den 3 ungleichnamigen Seris stets negativ aus.

Bei genauerer Auswertung wird für Paratyphus A-Serum als äußerster Grenzwert Verklebung bei einer Serumverdünnung von 1 : 6400 und 1 : 12 800 gefunden, für die anderen Seren meist bei einer solchen von 1 : 100 oder 1 : 200, seltener von 1 : 50, sehr selten von 1 : 400 oder gar 1 : 800 (so einmal mit Gärtner-Serum).

Eigene Versuche.

In einer größeren Reihe von Versuchen habe ich Paratyphus A-Stämme mit einem Typhuskaninchenserum vom Titer 10 000 und einem Paratyphus B-Kaninchenserum vom Titer 2000 agglutiniert. Die Versuche erstrecken sich nicht lediglich auf eine einmalige oder zweimalige Verklebung, sondern prüfen in längeren Reihen aufeinander folgender Ueberimpfungen, ob die Mitagglutination von Paratyphus A-Stämmen durch heterologe Immunsera Schwankungen von gesetz- oder ungesetzmäßigem Charakter unterworfen ist. Bei fast sämtlichen Agglutinationsproben wurde auch das homologe Serum herangezogen. Es sollte auf diese Weise festgestellt werden, ob zwischen etwaigen Schwankungen der Verklebbarkeit mit dem homologen Serum und solchen mit den heterologen Seris eine Gesetzmäßigkeit abgeleitet werden könne. Das Ergebnis zeigen die nachstehenden Tabellen. Von der Norm abweichende Befunde bei einem Stamm werden im Abschnitt C gebracht (Paragglutination bei Paratyphus A).

Tabelle I.

Sera	Stamm 352								
	2. Ue.	3. Ue.	4. Ue.	5. Ue.	6. Ue.	7. Ue.	8. Ue.	9. Ue.	
A	5 000	2000	5000	5 000	2 000	5 000	5 000	5 000	
Ty	200	200	0	200	100	200	100	100	a
B	.	.	.	100	100	100	0	0	
A	10 000	5000	5000	10 000	10 000	10 000	10 000	20 000	
Ty	200	200	200	200	200	200	200	200	b
B	.	.	.	100	100	200	0	0	

Tabelle I (Fortsetzung).

Sera	10. Ue.	11. Ue.	12. Ue.	13. Ue.	15. Ue.	16. Ue.	20. Ue.		
A	5000	5000	5 000	5000	5000	.	.		
Ty	100	200	100	200	100	100	100		a
B	0	200	100	200	0	0	0		
A	5000	5000	10 000	5000	5000	.	.		
Ty	200	200	200	200	200	100	100		b
B	0	200	100	200	0	0	100		

Ue. = Ueberimpfung.

Bei sämtlichen Tabellen bedeutet a die Verklebung bei Ablesung nach 3-stündigem Verweilen der Agglutinatonsröhrchen im Brutschrank bei 37 °, b die Verklebung bei Ablesung nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur.

Tabelle II.

Sera	Stamm 386						
	1. Ue.	2. Ue.	3. Ue.	4. Ue.	5. Ue.	6. Ue.	
A	5 000	5 000	5 000	5 000	2 000	5000	
Ty	200	100	200	100	100	200	a
B	200	100	200	0	200	0	
A	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	5000	
Ty	200	200	500	200	200	200	b
B	200	100	200	100	200	100	

Tabelle II (Fortsetzung)

Sera	7. Ue.	8. Ue.	9. Ue.	11. Ue.	15. Ue.	
A	5000	5000	5 000	5000	.	
Ty	200	100	200	100	0	a
B	200	100	500	200	0	
A	5000	5000	10 000	5000	.	
Ty	200	200	500	200	200	b
B	200	100	500	200	0	

Tabelle III.

Sera	Stamm 465					
	1. Ue.	2. Ue.	3. Ue.	4. Ue.	5. Ue.	
A	10 000	5 000	10 000	5000	5000	
Ty	100	200	200	100	200	a
B	100	0	0	0	200	
A	10 000	20 000	20 000	5000	5000	
Ty	200	1 000	200	200	200	b
B	100	0	100	0	200	

Tabelle III (Fortsetzung)

Sera	6. Ue.	7. Ue.	9. Ue.	10. Ue.	14. Ue.	
A	5000	5 000	5000	.	.	
Ty	200	200	200	0	0	a
B	100	200	0	0	0	
A	5000	10 000	5000	.	.	
Ty	200	500	200	100	200	b
B	100	200	0	0	0	

Tabelle IV.

Sera	Stamm 510							
	1. Ue.	2. Ue.	3. Ue.	4. Ue.	5. Ue.	7. Ue.	12. Ue.	
A	5 000	5000	5000	2000	5 000	2000	.	
Ty	100	100	200	100	200	100	100	a
B	.	0	200	100	200	0	100	
A	10 000	5000	5000	2000	10 000	5000	.	
Ty	200	100	200	100	200	200	200	b
B	.	0	200	100	200	0	100	

Tabelle V.

Sera	Stamm 518						
	1. Ue.	2. Ue.	3. Ue.	4. Ue.	6. Ue.	11. Ue.	
A	10 000	5000	5000	5 000	5 000	.	
Ty	100	200	200	200	100	100	a
B	100	100	100	200	0	100	
A	10 000	5000	5000	10 000	10 000	.	
Ty	200	200	200	500	200	200	b
B	100	100	100	200	0	200	

Tabelle VI.

Sera	Stamm Franz				
	1. Ue.	2. Ue.	4. Ue.	10. Ue.	
A	2000	5000	5000		
Ty	200	200	100	0	a
B	0	0	0	100	
A	5000	5000	5000		
Ty	200	200	200	200	b
B	100	0	0	100	

Tabelle VII.

Sera	Stamm					
	Hochstätter 1. Ue.	Eichhorn 1. Ue.	Scheibenphlug 1. Ue.	A 2 1. Ue.	Reindel 1. Ue.	
A	2000	2000	5000	2000	1000	
Ty	100	100	200	100	200	a
B	0	100	100	0	0	
A	2000	2000	2000	5000	2000	
Ty	100	200	200	100	100	b
B	100	100	100	0	500	

Die Stämme in Tabelle VII gehören zur Stammsammlung der Bakteriologischen Anstalt für Elsaß. Das bei ihrer Prüfung verwandte Paratyphus A-Immunserum stammt aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt und hat den Titer 2000.

Zusammenfassung:

1) Die Paratyphus A-Bacillen werden von hochwertigem Typhus-, Paratyphus B-, Mäusetyphus, Gärtner-, Coli- und Faecalis alcaligenes-Immunserum nur sehr niedrig mitverklebt. In der Regel nicht über eine Verdünnung von 1 : 100 oder 1 : 200.

2) Die Mitagglutination der Paratyphus A-Stämme durch Typhus- oder Paratyphus B-Immunserum wird durch fortgesetzte Ueberimpfung der Stämme nicht wesentlich beeinflußt.

3) Die Höhe der Mitagglutination der Paratyphus A-Stämme durch Typhus- und Paratyphus B-Immunserum geht nicht durchaus parallel der Verklebbarkeit durch homologes Serum. Sie kann ihr entsprechen, tut es aber nicht immer.

4) Die Höhe der Verklebbarkeit von Paratyphus A-Bacillen ist in der Regel nach dreistündigem Aufenthalt im Brutschrank

bei 27 Grad erreicht. Es tritt jedoch in einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Fälle noch eine verspätete Agglutination ein, sobald die Agglutinationsröhrchen noch längere Zeit (16 Stunden) bei Zimmertemperatur stehen gelassen werden. Die Ablesung erfolgt am besten makroskopisch unter Nachprüfung durch das Agglutinoskop von Kuhn und Woithe.

II. Verklebung von Paratyphus A-Bacillen durch natürlich-heterologes Immunserum (Krankenserum).

Es handelt sich in diesem Abschnitt praktisch um die Frage des Ausschlusses von Paratyphus A-Infektion auf Grund der Gruber-Widalschen Reaktion bei Krankheiten mit verwandtem klinischen Bilde (Typhus und Paratyphus B).

Bei der geringen praktischen Bedeutung, die der Paratyphus A bisher besaß, ist naturgemäß nur selten die Gruber-Widalschen Reaktion auch mit Paratyphus A-Bacillenaufschwemmung angesetzt worden. Reiner Müller aus Kiel schreibt an Lehmann: „Ich selbst habe in Kiel für ganz Schleswig-Holstein jahrelang jede eingesandte Blutprobe auf Agglutination mit Typhus, Paratyphus B und Paratyphus A angesetzt, nur in den letzten Jahren wurde Paratyphus A wegen Arbeitsüberlastung und wegen der Ergebnislosigkeit fortgelassen.“ So wie hier ist es wohl auch auf den anderen bakteriologischen Anstalten gewesen. Eine gewisse Zeit wurde bei typhusähnlichen Krankheitsbildern der Gruber-Widal auch mit Paratyphus A-Bacillenaufschwemmung ausgeführt. Schließlich bewirkte aber die Ergebnislosigkeit das Aufgeben dieser Methode. Trotz alledem liegen über die agglutinatorischen Beziehungen zwischen Paratyphus A-Bacillen und heterologen Krankenseris eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen vor. Und jetzt im Kriege wird wohl nach dem vermehrten Auftreten von Paratyphus A und seiner größeren praktischen Bedeutung auch wieder allerorts in Typhus-Verdachtsfällen der Gruber-Widal auch mit Paratyphus A-Aufschwemmung angesetzt.

Die ersten Versuche, durch die heterologes Krankenserum gegenüber Paratyphus A-Bacillen geprüft wurde, sind von Schottmüller (42) im Jahre 1901 ausgeführt worden. Dieser benutzte 4 Paratyphus B-Patientensera und ließ sie auf die homologen und auf 2 Paratyphus A-Stämme einwirken.

Stämme	Verklebung			
	Sera			
	B Krenzin	B Köcher	B Thot	B Seemann
B Krenzin	100	10 000	10 000	1 000
B Köcher	1000	10 000	1 000	1 000
B Thot	100	1 000	10 000	1 000
B Seemann	1000	10 000	1 000	10 000
A Müller	0	0	59	100
A Barg	100	0	50	100
	Apyrexie	Apyrexie	Pyrexie	Pyrexie

1903 schildert Korte (25) 2 Paratyphus B-Fälle, von denen der erste klinisch und bakteriologisch einwandfreier Paratyphus B ist, während beim zweiten insofern eine Lücke besteht, als der Bacillennachweis nicht erbracht ist.

Beim ersten Falle stellt der Autor 3mal die Gruber-Widalsche Reaktion an. Beim dritten Male, als der Titer des Hauptagglutinins schon zu sinken beginnt, prüft er auch das Verhalten des Krankenserums gegenüber einem Paratyphus A-Stamm und findet:

Stämme	Verklebung	Stamm	Verklebung	Stamm	Verklebung
B (fremder) Stamm	8000	.	.	.	.
B (fremder) Stamm	7000	.	.	.	.
B (fremder) Stamm	7000	Typhus	160	A	20

Fall 2 zeigt:

	Verklebung	Stamm	Verklebung	Stamm	Verklebung
3 B-Stämme	2500	Typhus	0	A	0

Nunmehr untersucht Korte in einer Reihe von Typhusfällen systematisch die agglutinatorischen Fähigkeiten des Krankenserums gegenüber Typhus-, Paratyphus A- und Paratyphus B-Bacillen.

Er kommt zu der Folgerung, daß das Typhuskrankenserum durchaus nicht einheitlich auf die beiden Typen der Paratyphuserreger wirkt.

So konnte er in einer Reihe von Fällen, in denen Typhusbacillen, als die Erreger, teils niedrig (40 — 80), teils hoch (2500 — 5000) verklebt wurden, keine wesentliche Beeinflussung von Paratyphus A- oder Paratyphus B-Bacillen feststellen.

In einer anderen Reihe von Fällen wurden nur Paratyphus B-Bacillen mitverklebt.

In einer weiteren Reihe nur Paratyphus A-Bacillen:

Stämme	Verklebung	Stämme	Verklebung	Stämme	Verklebung
Ty	640	B	0	A	80
Ty	640	B	0	A	320
Ty	13 000	B	0	A	320

Hier tritt augenfällig zutage, daß die Vermehrung der Mitagglutinine durchaus nicht proportional der Zunahme des Hauptagglutinins ist.

Weitere Sera wiesen sowohl eine deutliche Mitverklebung von Paratyphus A- als auch von Paratyphus B-Bacillen auf:

	Stämme	Verklebung	Stämme	Verklebung	Stämme	Verklebung
1	Ty	320	B	160	A	160
2	Ty	320	B	160	A	160
3	Ty	320	B	160	A	40—80
4	Ty	320	B	80	A	80—160
5	Ty	1 200	B	160	A	40—80
6	Ty	1 200	B	320	A	320
7 a	Ty	2 500	B	320	A	320
b	Ty	5—10 000	B	320	A	320
8	Ty	5—10 000	B	320	A	80

Die Entnahme der Patientensera erfolgte in verschiedenen Stadien der Krankheit, meist in der Rekonvaleszenz.

1905 führen Grünberg und Rolly (11) eine größere Zahl von Versuchen mit den Seris von 40 klinisch sicheren Typhuskranken aus. Bei 32 war der Bacillennachweis gelungen, bei 8 nicht. An Stelle des umfangreichen Tabellenmaterials gebe ich die Ansicht der Verfasser wieder, die sie sich aus den gewonnenen Ergebnissen gebildet haben:

„Betrachten wir die agglutinatorischen Verhältnisse des Typhusserums zu den Paratyphus-Bacillen, so finden wir eine Mitagglutination dieser Bacillen in 70 Proz. sämtlicher Fälle. Ja wir sehen, daß diese Mitagglutination in 35 Proz. der Fälle bedeutend höher ist, als die Agglutination des Serums gegenüber Bakterium Eberth. Es widersprechen diese Resultate teilweise denen von Zupnik und Posener (Prager med. Wochenschrift, 1903), die beide wohl ebenfalls eine Mitagglutination von Paratyphus-Bacillen durch das Blutserum von Typhuskranken nachweisen konnten, dagegen den Agglutinationswert für Bacterium typhi immer am höchsten fanden."

Die kritische Betrachtung dieser Ausführungen an der Hand der Tabellen ergibt, daß in den Fällen, wo die Autoren für Paratyphus eine höhere Verklebung fanden als für Typhus, neben dem Verklebungsergebnis manches Fragezeichen steht, also wohl eine einwandfreie Agglutination nicht immer vorlag. Zweitens ist zu bedenken, daß immerhin in 8 Fällen der Bacillennachweis nicht glückte. Und wir wissen heute, daß Paratyphus A fast ausschließlich unter dem klinischen Bilde des Typhus abdominalis verläuft.

Die Verfasser fahren fort: „Eigentümlich ist bei dieser Mitagglutination, daß verschiedentlich die beiden Arten des Paratyphus-Bacillus so

differente Agglutinationswerte ergaben. So war gar nicht selten die Agglutination eines Typhusserums auf das eine Bacterium paratyphi positiv, auf das andere negativ.

In 30 Proz. unserer Fälle fehlte jede Agglutinationswirkung des Typhusserums sowohl auf Paratyphus A als auch auf Paratyphus B, selbst bei den niedrigsten von uns verwandten Verdünnungen von 1:30.

Die Mitbeeinflussung der Paratyphus-Bacillen durch das Serum Typhöser erfolgte in den verschiedensten Stadien der Krankheit."

1906 veröffentlichten Brion und Kayser (11) eine umfangreiche Arbeit, die das Ergebnis fast zweijährigen Zusammenarbeitens von Klinik und Bakteriologie auf dem Gebiete des Typhus darstellt. Es handelt sich um eine Untersuchung von 200 Fällen. Von diesen waren 2 Fälle mit dem Bacillus vom Typus A und 7 solche mit dem Bacillus vom Typus B.

Aus der Zusammenfassung ist für die Beurteilung der agglutinatorischen Beziehungen des Bacillus paratyphosus A zu heterologem Krankenimmunserum von Bedeutung:

„Bei Typhus mit Eberth-Gaffkyschen Bacillen tritt außer der Gruber-Widalschen Reaktion für Typhusbacillen noch eine Gruppenagglutination des Bacillus paratyphi A Brion-Kayser in 10 Proz., des Bacterium paratyphi B Schottmüller in 8 Proz. der Fälle ein.

Werden mehrere Bacillen der Typhus-Coli-Gruppe vom Patientenserum verklebt, so braucht in etwa 1 Proz. unseres gesamten Materials das zu dieser Zeit aus dem Krankenmaterial gezüchtete Bakterium nicht an jedem Tage am höchsten unter den Gruppenverwandten agglutiniert zu werden."

Die Erklärung hat man durch die Bindung größerer Mengen von Agglutininen durch Bakterienaussaat ins Blut zu geben versucht, wobei aber der Widerspruch besteht, daß man gelegentlich bei Blutzüchtungen an solchen Tagen kein positives Ergebnis gehabt hat.

Die Autoren sagen weiter: „Die Erkennung des infizierenden Keimes aus der Agglutination allein ist, falls mehrere Bakterien vom Patientenserum beeinflußt werden, unter Umständen dadurch möglich, daß man hohe Serumverdünnungen herstellt und die gewöhnliche makroskopische Betrachtung durch die viel höhere und unzweifelhafte Ausschläge ergebende mikroskopische Prüfung ergänzt. Weitere brauchbare Hilfsmittel sind zu diesem Zwecke die verspätete makroskopische Agglutination und der Castellanische Versuch.

Hohe Agglutinationen können von einem Tage zum anderen auftreten. Es empfiehlt sich daher, die Agglutinationsprobe wöchentlich zu wiederholen."

1908 prüft Groß (18) 14 Krankensera von Typhuspatienten. In 9 Fällen war der Bacillennachweis positiv, in einem weiteren Falle wurde die klinische Diagnose durch Autopsie als Ileocöcaltyphus bestätigt. Hierzu sei bemerkt, daß auch bei Paratyphus A durchaus typhusähnliche Darm-

veränderungen gefunden worden sind. Das Tabellenmaterial ist zu umfangreich zur Wiedergabe. Ich beschränke mich daher auf die Zusammenfassung und einige Beispiele. Der Verfasser kommt zu dem Ergebnis: „Paratyphus A- und B-Bacillen werden in den meisten Fällen mitverklebt, in einigen nicht oder nur ganz unbedeutend. Die Höhe des Verklebungstiters scheint im allgemeinen abhängig von der Höhe des Titers für Typhus zu sein.“ Daß dies nicht stimmt, ist schon betont worden. Der Verfasser fährt fort: „Doch bestehen zahlreiche Ausnahmen, in denen bei hohem Titer für Typhus Paratyphus A- und B-Bacillen wenig verklebt werden, oder in denen umgekehrt bei niedrigem Titer für Typhus die Paratyphusbacillen verhältnismäßig hoch verklebt werden, sogar höher als manche der angewandten Typhusstämme. Für die Praxis ergibt sich, wie auch schon von anderer Seite hervorgehoben wurde, die Notwendigkeit, bei Versagen der Verklebung gegenüber einem Stamme die Probe stets mit mehreren Stämmen möglichst verschiedener Herkunft anzustellen. Ein positives Ergebnis wird dann in den seltensten Fällen ausbleiben.

Tabellen-Beispiele:

Tabelle I. Beginn Anfang Juli. Sehr schwerer klinischer Typhus. Typhusbacillen im Blut.

	Verklebungen				
	10. VIII.	17. VIII.	24. VIII.	31. VIII.	14. IX.
Ty eigener Stamm	200	400	400	200	200
Ty 1	50	200	200	100	100
Ty 2	100	1600	1600	1600	800
Ty 3	200	1600	800	800	400
A	1600	800	800	400	200
B	50	100	50	50	50

Hier fällt die hohe und frühzeitige Verklebung der Paratyphus A-Bacillen auf.

Tabelle II. Beginn am 7. Juli. Leichter klinischer Typhus. Typhusbacillen im Blut und in den Faeces.

	Verklebungen				
	10. VIII.	17. VIII.	24. VIII.	31. VIII.	14. IX.
Ty eigener Stamm	3200	3200	3200	1600	800
Ty 1	1600	800	400	400	800
Ty 2	1600	1600	800	800	400
Ty 3	1600	1600	800	400	400
A	400	400	100	100	100
B	50	100	100	100	100

In dieser Tabelle besteht ein gewisser Parallelismus zwischen der Kurve des Hauptagglutinins und der der Nebenagglutinine für Paratyphus A.

Tabelle III. Beginn Anfang Juni. Leichter klinischer Typhus. Keine Bacillen.

	Verklebung			
	4. VIII.	10. VIII.	1. IX.	15. IX.
Ty eigener Stamm	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Ty 1	800	400	400	400
Ty 2	1600	800	800	800
Ty 3	3200	3200	1600	800
A	25	30	50	50
B	150	100	100	100

In den meisten Tabellen erfolgt die Mitagglutination von Paratyphus A-Bacillen bis zu der Serumverdünnung 1 : 200, nur selten erreicht sie 1 : 400.

1913 sagen Uhlenhuth und Hübener (2) in Kolle-Wassermann zu Paratyphus A: „Der Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion ist vorsichtig zu bewerten, da Paratyphus A-Bacillen durch andere Patientensera hoch beeinflußt werden können. So agglutinierte in einigen von Cathoire untersuchten Fällen von febrilem Ikterus das Serum in starker Verdünnung den Paratyphus A-Bacillus. Konrich fand bei einer Paratyphus B-Epidemie im Anfang eine so starke Beeinflussung des Paratyphus A-Bacillus durch Patientensera, daß zunächst an die Aetiologie dieser Bacillen gedacht wurde."

Eigene Versuche.

Ich habe bei 4 Typhus- und bei 5 Paratyphus B-Rekonvaleszenten den Gruber-Widal mit Paratyphus A- und B- und mit Typhusbacillen angesetzt. Leider war es mir nicht möglich, die Reaktion in verschiedenen Stadien der Krankheit vorzunehmen. Das Ergebnis ist:

Tabelle I.

Gruber-Widal mit Typhus-Rekonvaleszentenserum vom 11. I. 17.

	Paratyphus A	Paratyphus B	Typhus	Krankheitsbeginn	fieberfrei seit:
1	(100)	0	(100)	27. X. 16	15. XI. 16
2	(100)	100	3000	Anfang XI. 16	26. XII. 16
3	(100)	500	3000	20. XII. 16	3. I. 17
4	100	800	1000	20. XI. 16	23. XII. 16

Tabelle II.

Gruber-Widal mit Paratyphus B-Rekonvaleszentenserum vom 11. I. 17.

	Paratyphus A	Paratyphus B	Typhus	Krankheitsbeginn	fieberfrei seit:
1	200	100	200	Mitte XII. 16	31. XII. 16
2	1000	3000	800	„ XI. 16	23. XII. 16
3	800	2000	200	Ende XII. 16	noch Pyrexie
4	100	200	200	1. I. 17	6. I. 17.
5	200	300	200	Anfang XI. 16	12. XII.; seit 19. XII. 16 sept. Fieber

Die Ablesung erfolgte in sämtlichen Fällen nach 3-stündigem Aufenthalt der angesetzten Proben im Brutschrank bei 37° und nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur. Wiedergegeben ist nur die letzte Ablesung. Es handelt sich um typische klinische, durch Bacillennachweis erhärtete Fälle. Im Fall 1 der Tabelle II wurden neben Paratyphus B- noch Y-Ruhrbacillen gefunden.

Tabelle I zeigt durchweg geringe Mitverklebung von Paratyphus A-Bacillen durch Typhusrekonvaleszentenserum. Im Fall 1 sind die Typhusagglutinine bereits wieder aus dem Blutkreislauf verschwunden. Bei Fall 4 fällt die im Verhältnis zur Titergrenze des Serums für Typhusbacillen sehr hohe Mitverklebung der Paratyphus B-Bacillen auf. Leider konnte der Gruber-Widal nicht in verschiedenen Krankheitsstadien ausgeführt werden.

Tabelle II bringt in den Fällen 2 und 3 im Gegensatz zur Literatur hohe Mitverklebung von Paratyphus A-Bacillen. Auch hier ist für die Beurteilung die Unmöglichkeit, den Gruber-Widal in verschiedenen Krankheitsstadien anzustellen, sehr störend. Es handelt sich wohl um Antikörper mit besonders umfangreichem Rezeptorenapparat, also um eine außergewöhnlich hohe einfache Mitverklebung. Unwahrscheinlich ist Mischinfektion oder vermehrte Neubildung im Blute noch kreisender Paratyphus A-Antikörper nach beliebiger Neuinfektion. Im Fall 1 sind entweder die Paratyphus B-Antikörper schon wieder aus dem Blute verschwunden, oder es ist aus individuellen Gründen nicht zu einer stärkeren Bildung solcher gekommen.

Bezüglich der Typhusagglutinine sowohl in Tabelle I als auch in Tabelle II sei darauf hingewiesen, daß sämtliche Leute gegen Typhus geimpft waren. Im Fall 2 von Tabelle II könnte diese Tatsache zur Erklärung des reichen Gehaltes des Blutserums an Typhusagglutininen dienen, wenn man nicht bei der hohen Mitverklebung, die auch Paratyphus A-Bacillen erfuhren, eine individuelle, auf einem besonderen Umfange des Rezeptorenapparates der spezifischen Agglutinine beruhende Eigenheit annehmen will.

Zusammenfassung:

Während die Verklebung von Paratyphus A-Bacillen durch heterologe künstliche Immunsera eine einwandfreie, praktisch

einfache und mit Erfolg verwertbare Reaktion darstellt, liegen die Verhältnisse durchaus nicht so klar, sobald man auf Grund des Gruber-Widal, also bei Verwendung von Krankenserum, eine Paratyphus A-Infektion ausschließen will. Es finden sich doch recht beachtenswerte Angaben, daß Sera von Typhus-, Paratyphus B- und febrilem Ikterus-Kranken Paratyphus A-Bacillen hoch, ja sogar höher als die eigentlichen Erreger verkleben können. Andererseits überwiegen aber die Mitteilungen, daß die Paratyphus A-Bacillen von heterologen Krankenseris nicht so stark und, sobald es sich um hochwertige Krankensera handelt, bei weitem nicht so stark verklebt werden, als daß sie als die Erreger angesehen werden könnten. Um in Zweifelsfällen, falls nicht der einwandfreie Erregernachweis Aufklärung bringt, allein auf Grund der Gruber-Widalschen Reaktion zum Ziele zu kommen, sind verschiedene Vorschläge gemacht worden. Doch ist die praktische Lösung der Frage in einwandfreier Weise noch nicht erfolgt.

C. Die agglutinatorischen Beziehungen zwischen Paratyphus A-Immunserum und heterologen Stämmen.

I. Verklebung von heterologen Stämmen durch künstliches Paratyphus A-Immunserum.

Brion und Kayser (10) stellen 1902 mit einem Paratyphus A-Stamm ein Kaninchenserum vom Titer 1000 her. Der eigene Stamm und ein anderer Paratyphus A-Stamm (Müller von Schottmüller) werden bis zur Titergrenze verklebt. Dagegen zeigen 4 Laboratoriumstyphusstämme bei einer Verdünnung von 1:33 und ein Paratyphus B-Stamm bei einer solchen von 1:50 keine Beeinflussung.

Im selben Jahre agglutiniert Hoffmann (19) mit einem Kaninchen-Paratyphus A-Immunserum Paratyphus A-Bacillen bis zu einer Verdünnung von 1:1800, während Typhus-, Paratyphus B- und Colibacillen bei einer Verdünnung von 1:50 nicht beeinflußt werden.

1904 prüft Blumenthal (8) mit einem Paratyphus A-Immunserum von Titer 7500 einen Paratyphus A-Stamm, der aus der Gallenblase einer Frau isoliert wurde und findet makroskopische Verklebung bis zur Titergrenze. Ein Typhus- und ein Paratyphus B-Stamm zeigten bei einer Verdünnung von 1000 keine Verklebung. Geringere Verdünnungen wurden anscheinend nicht untersucht.

Porcile (36) verwendet 1905 ein Paratyphus A-Immunserum, das er von einem Kaninchen mittels eines Paratyphus A-Stammes von Schottmüller gewonnen hatte. Das Serum verklebt den eigenen Paratyphus A-Stamm bis zu der Verdünnung 1:1000, einen anderen (Straßburg) bis

1 : 200. Gleichzeitig untersucht Porcile noch ein anderes Kaninchen-Paratyphus A-Serum, das er mit einem Paratyphus A-Stamm aus Straßburg erzeugt hat und dessen spezifischer Titer noch niedriger ist. Obgleich ja auch das erste Serum keinen hohen Titer hat, so ist doch eine Gegenüberstellung der beiden Sera so sprechend für die Verwendung von Immunseris mit hohem Titer, daß ich es nicht unterlassen möchte, die Ergebnisse, die mit den beiden Seris erzielt wurden, vergleichend nebeneinander zu reihen:

Stämme	Verklebung	
	Sera	
	Schottmüller A	Straßburg A
Schottmüller A	1000	100
Straßburg A	200	200
Schottmüller B	50	100
Straßburg B	50	100
Saarbrücken B	50	200
4 Stämme Typhus		
3 Stämme	100	2 St. 100
1 Stamm	50	1 St. 200
1 Stamm Gärtner	0	1 St. Coli 200
1 Stamm Coli	100	0

1906 bringen Kutscher und Meinicke (26) eine größere Anzahl von Versuchen. Sie prüfen 10 Paratyphus B-Stämme mit einem Paratyphus A-Immunserum vom Titer 2000. Es tritt bei einer Verdünnung von 1 : 100 eine undeutliche Verklebung von 3 Stämmen, bei einer solchen von 1 : 50 ebenfalls und außerdem eine deutliche von 7 Stämmen ein.

Durch ein anderes Paratyphus A-Serum wurde von 4 Mäusetyphus-Stämmen ein Stamm bei der Verdünnung von 1 : 100 und einer bei 1 : 50 einwandfrei agglutiniert. Die beiden anderen Stämme zeigten bei einer Verdünnung von 1 : 50 geringe Beeinflussung. Das verwandte Serum hatte einen Titer von 5000.

Im selben Jahre untersuchte Bock (9) mit einem Paratyphus A-Immunserum vom Kaninchen, das mit dem Stamm Brion-Kayser gewonnen wurde, 2 Paratyphus A-Stämme (Brion-Kayser und Hewlet), 3 Paratyphus B-Stämme (Seemann, Saarbrücken, Achard) und einen Para-Colon-Stamm (Eusten Allen). Die beiden Paratyphus A-Stämme werden bis zu den Verdünnungen 1 : 200 und 1 : 3000 verklebt. Die 3 Paratyphus B-Stämme werden bei einer Verdünnung von 1 : 100 nicht beeinflußt. Der Para-Colon-Stamm wird bis 1 : 3000 agglutiniert. Leider konnte ich über ihn nichts Näheres erfahren.

1908 erzielt Groß (16) mit dem Serum eines gegen Paratyphus A immunisierten Meerschweinchens, das den eigenen Stamm bis zu der Verdünnung 1 : 800 verklebt, für 3 Typhus- und einen B-Stamm als Ergebnis: Typhus 1 = 1 : 25; Typhus 2 = 1 : 50; Typhus 3 = 0; Paratyphus B = 1 : 200.

1909 beschreiben Baermann und Eckersdorff (13) eine Reihe von Paratyphus A-Fällen. Die Stämme werden von einem Paratyphus A-Immunserum vom Titer 2000 teils über die Titergrenze verklebt, teils bis an diese, teils auch unterhalb derselben. Ein Typhusstamm und ein Paratyphus B-Stamm werden bei einer Verdünnung von 1:100 nicht einwandfrei agglutiniert.

1910 bringt Purjesz (37) 2 Paratyphus A-Kaninchensera mit 2 Paratyphus A-, einem Typhus- und einem Paratyphus B-Stamm zusammen. Da die beiden Paratyphus A-Sera sehr niedrige Titer haben, geben die Versuche kein schönes Ergebnis. Eine stärkere Verklebung der Paratyphus-A-Bacillen als der Typhus- und der Paratyphus B-Bacillen ist zu erkennen.

1911 stellt Springer (43) mit einem Paratyphus A-Immunserum vom Titer 50 000 eine Einwirkung auf Typhusbacillen bis zu einer Verdünnung von 1:6400 fest, auf Paratyphus B-Bacillen bis 1:3200, auf Gärtner-Bacillen bis 1:25 600, auf Mäusetyphusbacillen bis 1:800, auf Schweinepestbacillen bis 1:400 und auf Colibakterien bei 1:100 keine. Es fällt hier die hohe Mitagglutination besonders der Gärtner-Bacillen auf.

1916 überlassen Annemarie Schmitz und Leopold Kirschner (40) 2 Paratyphus B-Stämme der Einwirkung eines Paratyphus A-Serums vom Titer 40 000. Der eine Stamm wird bis zu der Verdünnung 1:500, der andere 1:1000 verklebt.

Eigene Versuche.

Meine eigenen Versuche habe ich mit Paratyphus A-Immunserum vom Kaninchen mit dem Titer 5000 und 2000 angestellt.

Tabelle I. Paratyphus A-Immunserum vom Titer 5000.

Stämme Ty	Verklebung	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Jacques M. Ty	0	500
Grimm M. Ty	0	500
Heym A. Ty	500	1000
Pfrimmer K. Ty	200	500
Schuh E. Ty	0	500

Tabelle II. Paratyphus A-Immunserum vom Titer 5000.

Stämme B	Verklebung	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Crummenauer O. B	0	200
Mania P. B	200	500
Bokeloh W. B	200	500
Laborat. B	200	500
577 U B	200	500

Tabelle III. Paratyphus A-Immunserum vom Titer 2000.

Stämme Ty	Verklebung	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Jacques M. Ty	200	200
Grimm M. Ty	100	200
Heym A. Ty	200	500
Pfrimmer K. Ty	200	500
Schuh E Ty	100	200
Wellenstadt Ty	200	500
Schares Ty	200	200
Schülz	200	500
Russe Ty	100	500
Labor. Ty	100	500

Tabelle IV. Paratyphus A-Immunserum vom Titer 2000.

Stämme B	Verklebung	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur
Crummenauer O. B	100	100
Lederle J. B	100	100
Mania P. B	100	100
Labor. B	200	200
Bokeloh W. B	100	500
Wolf M. B	100	100
Wegener E. B	100	500
Heim B	100	500
289 B	100	100
983 B	100	100

Es handelt sich in vorstehenden Tabellen um einwandfreie Typhus- und Paratyphus B-Stämme, die von hochwertigem Typhus- und Paratyphus B-Immunserum bis zur Titergrenze verklebt wurden. Die 3 Typhusstämme in Tabelle I, die nach 3-stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° keine Mitagglutination für Paratyphus A zeigen, waren schwer verklebliche Typhusstämme, die auch durch homologes Immunserum um diese Zeit erst schwach beeinflußt waren. Die Typhusstämme, welche gesperrt gedruckt sind, stammen von Bacillenträgern.

In einem gewissen Gegensatze zu den Berichten in der Literatur tritt aus meinen Versuchen eine ganz beträchtliche Fähigkeit des Paratyphus A-Immunserums hervor, heterologe Stämme mitzuverkleben. Diese Eigenschaft macht sich besonders deutlich bemerkbar, wenn die angesetzten Proben lange gestanden haben. Da nun bei schwer agglutinablen Typhusstämmen eine lange Wartezeit nötig ist, bis die Stämme

vom homologen Immunserum bis zur Titergrenze verklebt sind, so kann dann auch besonders leicht eine hohe Mitagglutination von Paratyphus A-Bacillen eingetreten sein. Daher ist in solchen Fällen die Erscheinung wohl zu beachten. Bei Verwendung hochwertigen Typhusimmunserums aber, von mir wurde ein solches vom Titer 20000 benutzt, wird die Eindeutigkeit des Ergebnisses nicht beeinträchtigt.

Zusammenfassung:

Heterologe Stämme werden von künstlichem Paratyphus A-Immunserum meist nur sehr niedrig mitverklebt. Doch kann in manchen Fällen die Mitverklebung auch eine recht hohe sein.

II. Verklebung heterologer Stämme durch natürliches (Kranken-)Paratyphus A-Immunserum.

Ins Praktische übersetzt, heißt das: inwieweit ermöglicht der Gruber-Widal bei Paratyphus A-Infektion die einwandfreie Diagnose? Die Verwertbarkeit der Ergebnisse wird wieder durch dieselben Schwierigkeiten beeinträchtigt, die sich bei der Untersuchung der agglutinatorischen Beziehungen zwischen Paratyphus A-Stämmen und heterologem natürlichen Immunserum als unüberbrückbar erwiesen haben. Das ist die Notwendigkeit, die Krankensera so zu nehmen, wie sie sind, d. h. mit all den Schwankungen, die ihr Agglutiningehalt im kranken Körper durchmacht. In neuerer Zeit kommt bei Militärfällen noch erschwerend für die Diagnosestellung der Umstand in Betracht, daß in den Patientenseris künstlich erzeugte Immunkörper für Typhus kreisen.

An und für sich wäre es ja die einfachste Methode, aus dem Blute des Patienten ohne weiteres die Krankheit abzulesen. Deshalb hat sich auch die Tätigkeit der Forscher dieser Seite der bakteriologischen Diagnostik bei Paratyphus A mit besonderer Aufmerksamkeit zugewendet, und es besteht eine verhältnismäßig umfangreiche Literatur darüber.

Schottmüller (42) prüft 1901 das Serum eines Paratyphus A-Kranken (Müller) gegenüber 2 Paratyphus A- und 4 Paratyphus B-Stämmen. Er erhält bei allen eine Verklebung bis zur Serumverdünnung 1:100. Der Gruber-Widal wurde am 43. Krankheitstage in der Apyrexie ausgeführt. Das Hauptagglutinin war wohl schon wieder größtenteils aus dem Kreislauf verschwunden.

Brion und Kayser (10) finden 1902 bei einem Paratyphus A-Patienten eine Agglutinationskraft des Serums vom 1:1000 für Paratyphus A-Bacillen.

Blumenthal (8) führt 1904 den Gruber-Widal bei einer Frau aus, die wegen Gallensteinkoliken operiert wurde, und bei der sich in den Konkrementen Paratyphus A-Bacillen fanden. Die Reaktion war für Paratyphus A bei einer Verdünnung von 1:200 makroskopisch und 1:300 mikroskopisch positiv, für Typhus und Paratyphus B bei 1:100 negativ.

Nicolle und Cathoire berichten 1906 (referiert nach Schöne) über 16 klinische Typhusfälle bei einer Epidemie der tunesischen Besatzung, die durch den Partyphus A-Bacillus verursacht wurde. Die Schlüsse werden zum größten Teil aus den Ergebnissen der Agglutination gezogen. Die Höhe des Agglutinationstiters ist im allgemeinen sehr gering, nur in einem Falle beträgt sie 2000, dagegen fallen die Proben mit Typhus- und Paratyphus B-Bacillen entweder negativ oder sehr schwach aus. Es wird von den Autoren besonders darauf aufmerksam gemacht, daß in Anbetracht des rapiden Abfalls des Agglutinationstiters in der Apyrexie eine retrespektive Diagnose des Paratyphus A nicht möglich sei.

1907 beschreiben Levy und Gäthgens (31) einen Paratyphus A-Fall, zu dem noch ein Typhus hinzutritt.

Der Paratyphus A lief in 12 Tagen ab. Am 10. Tage war der Gruber-Widal für Typhus positiv bei der Serumverdünnung 1:100, für Paratyphus A bei einer solchen von 1:500.

Nach einer fieberfreien Periode trat plötzlich erneut Temperatur auf, und es entwickelte sich ein schwerer Status typhosus.

Der Gruber-Widal war:

am 21. Tage: Typhus 1:100, A 1:100
am 41. Tage: Ty 1:100, A 1:50, B 1:100
am 60. Tage: Ty 1:1000, A 1:100, B 1:500.

An diesem Tage wurden aus dem Stuhl Typhusbacillen gezüchtet.

Es fällt auf, daß die Agglutinine für Paratyphus A, nachdem sie bis 1:50 abgenommen hatten, nach dem vermehrten Auftreten von Typhusagglutininen wieder auf 1:100 steigen.

1906 veröffentlichen Baermann und Eckersdorff (13) 8 Fälle von Paratyphus A, darunter 6 mit positivem Bacillenbefunde. In einem Falle wurden zunächst nur Typhus-, später Typhus- und Paratyphus A-Bacillen gewonnen. Die näheren Daten sind folgende:

am 3. Tage Gruber-Widal: Ty: 1:320, Paratyphus A: 0, Typhusbacillen im Blut
„ 7. „ Gruber-Widal: Ty: 1:320, Paratyphus A: 0
„ 17. „ Gruber-Widal: Ty: 1:320, Paratyphus A: 1:320
„ 21. „ Typhus- und Paratyphus A-Bacillen im Stuhl
„ 57. „ Gruber-Widal: Ty: 1:160, Paratyphus A: 1:40
„ 85. „ Gruber-Widal: Ty: 1:160, Paratyphus A: 0.

Hier kommt die Paratyphus A-Infektion zweifellos zu einem vorhandenen Typhus. Es ist auffällig, daß die Agglutinine für Paratyphus A, die sich später bilden als die Typhusagglutinine, schneller aus dem Blute verschwinden als diese.

Nach den Verfassern stieg der Titer des Serums in den übrigen Fällen rasch, erreichte aber keine große Höhe (im allgemeinen 1 : 160 bis 1 : 320, nur in einem Falle 1 : 700). Soweit verfolgt werden konnte, verschwanden die Agglutinine rasch und vollständig aus dem Blute. Diese Beobachtung stimmt mit der von Nicolle und Cathoire gemachten vollständig überein.

Der Gruber-Widal wurde stets mit Typhus-, Paratyphus A- und Paratyphus B-Bacillen angesetzt. Da die Verfasser für Typhus und Paratyphus B keine Werte angeben, ist wohl mit Recht anzunehmen, daß keine Mitverklebung erfolgte.

1910 setzt Purjesz (37) in einem Falle von Paratyphus A zunächst den Gruber-Widal für Typhus mit negativem Erfolge an. Einige Tage später wiederholt er ihn für Typhus und Paratyphus B mit dem gleichen Ergebnis, während er für Paratyphus A eine positive Agglutination bei der Verdünnung 1 : 80 sofort und 1 : 1280 überhaupt erhält.

1911 schildert Rolly (39) neben einer Reihe von Paratyphus B-Fällen auch 2 Paratyphus A-Fälle.

Im ersten Falle ist der Gruber-Widal am 17. Tage für Typhus positiv bei einer Serumverdünnung von 1 : 80, am 18. Tage für Paratyphus A bei einer solchen von 1 : 150. Am 21 Tage werden Paratyphus A-Bacillen im Stuhl gefunden. Einige Tage später ist der Gruber-Widal für Paratyphus A positiv bei einer Verdünnung von 1 : 300.

Beim zweiten Falle werden am 11. Tage Paratyphus A-Bacillen aus dem Blute gezüchtet. Der Gruber-Widal ist am 29. Tage, der bereits in der Apyrexie liegt, für Paratyphus A positiv bei der Verdünnung 1 : 1000, für Typhus und Paratyphus B 1 : 10, für den frisch aus dem Blute gezüchteten eigenen Stamm 1 : 100. Diese Erscheinung erinnert an die schwere Verklebbarkeit frisch aus dem kranken Körper oder der Leiche gezüchteter Typhusbacillen.

In einem Bericht Springers (43) aus dem gleichen Jahre handelt es sich um einen Hydrops vesicae felleae infolge Choledochuscarcinoms. Aus dem Gallenblasenschleim werden Paratyphus A-Bacillen gezüchtet. Das Krankenserum zeigt keine Mitagglutination für Paratyphus B-, Mäusetyphus- und Colibacillen; für Gärtner-Bacillen bis zu einer Verdünnung von 1 : 400, für Schweinepest von 1 : 200, für Typhus von 1 : 100. Der eigene Stamm wird bis 1 : 800 verklebt.

Uhlenhuth und Hübener (2) referieren 1913 im Kolle-Wassermann, Bd. 3, über Untersuchungen von Netter und Ribadeau-Dumas.

Diese haben in Paris in 37 Krankheitsfällen, die klinisch dem Abdominaltyphus glichen, das Krankenserum auf seine agglutinierende Wirkung gegenüber Typhus-, Paratyphus A- und B-, Gärtner- und Psittakosebacillen geprüft. Sehr oft agglutinierte ein Serum mehrere Stämme auf einmal. Aber durch genügend starke Verdünnungen ließ sich jedesmal ein am stärksten beeinflußtes Bakterium von den anderen unterscheiden. Es wurde von den Verfassern als der Erreger der Krankheit angesehen. Danach hätte in den 37 Fällen 22mal Paratyphus A-, 1mal Paratyphus B-, 6mal Gärtner-Bacillen die Ursache abgeben. Leider sind keine Züchtungsverversuche angestellt worden. Es können an die Ergebnisse daher auch keine einwandfreien Schlüsse geknüpft werden. In einer anderen Reihe von Krankheitsfällen agglutinierte das Serum 10mal am stärksten den Paratyphus A-Bacillus, 4mal den Gärtner-Bacillus.

Uhlenhuth und Hübener berichten dann weiter: Im Blute treten spezifische Agglutinine nur in bescheidenem Maße auf (1:500). Nur ausnahmsweise sind höhere Werte gefunden worden. Gruppenagglutinine für Typhus und Paratyphus B sind häufig und können den Titer der spezifischen Agglutinine übertreffen. So fand Proescher, daß der größte Teil der Patientensera den Typhusbacillus stärker als den Paratyphus A-Bacillus agglutinierte.

Aus dem Jahre 1916 stammt eine größere Reihe von Berichten. Loewenthal (33 u. 34) schreibt über einen Paratyphus A-Patienten, der zuletzt im April 1915 gegen Typhus und Cholera geimpft worden war. Die Bacillen wurden im Blute nachgewiesen. Der Gruber-Widal war am 4. I. 16 positiv für Typhus bei der Verdünnung 1:200; am 21. I. 16 für Typhus 1:100, Paratyphus B 0, Paratyphus A mit dem eigenen Stamm 1:200 und mit einem fremden Stamm 1:300.

Bei anderer Gelegenheit beschreibt der Autor 2 weitere Fälle von Paratyphus A. Im ersten Falle ist der Gruber-Widal zunächst positiv für Typhus bei der Verdünnung 1:100, Paratyphus B 1:100, Paratyphus A 1:300 (gegenüber einem fremden Stamm); eine Woche später für Typhus und Paratyphus B bei der Verdünnung 1:100, für Paratyphus A 1:300 (gegenüber dem eigenen und einem fremden Stamm).

Im zweiten Falle ist der Gruber-Widal für Typhus, Paratyphus B und Paratyphus A positiv bei einer Serumverdünnung von 1:100. Der Mann war mehrmals gegen Typhus geimpft. Ueber das Stadium der Krankheit, in dem der Gruber-Widal angestellt wurde, ist nichts gesagt.

Oesterlein (35) veröffentlicht 13 Fälle von Paratyphus A. 10mal wurden Paratyphus A-Bacillen allein, 2mal mit Typhus- und 1mal mit Paratyphus B-Bacillen zusammen gefunden. Von den beiden Fällen, wo zugleich Typhusbacillen gezüchtet wurden, verlief der eine sehr leicht und der andere sehr schwer. Im ersten Falle war der Gruber-Widal für Typhus positiv bei einer Serumverdünnung von 1:500, für Paratyphus A negativ. Der Mann war gegen Typhus geimpft. Aus dem Blute wurden Paratyphus A-, aus dem Harn Typhusbacillen erhalten. Im zweiten Falle war der Gruber-Widal für Typhus positiv bei einer Verdünnung von 1:1000,

für Paratyphus A negativ. Der Mann war nicht gegen Typhus geimpft. Aus der Blutkultur wurden zunächst nur Typhus-, später Paratyphus A-Bacillen gewonnen. Im Harn fanden sich nur Typhusbacillen. Nähere Daten für den Gruber-Widal fehlen.

Der mit Befund von Paratyphus B-Bacillen verknüpfte Fall war klinisch sehr ernst. Die Paratyphus A-Bacillen wurden aus Parotitiseiter, die Paratyphus B-Bacillen aus einem Nabelabszeß erhalten. Der Gruber-Widal für Paratyphus A war negativ.

Unter den 10 übrigen Fällen wurde der Gruber-Widal 2mal nicht angestellt, 3mal war er für Paratyphus A positiv, 5mal negativ. Ob die Bacillen aus dem Blut oder aus dem Stuhl gezüchtet wurden, war für den Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion gleichgültig. Bei den 3 Fällen mit positivem Gruber-Widal wurden die Bacillen 2mal im Blute vermißt, während sie dort in 4 von den 5 negativen Fällen gefunden wurden und im 5. Falle keine Blutkultur angelegt worden war.

Frenzel (15) berichtet über einen Nephroparatyphus A, der unter dem Bilde der Septikämie zum Exitus kommt. Der Mann war zweimal gegen Typhus geimpft. Der Gruber-Widal war für Paratyphus A (eigener Stamm) positiv noch in der Verdünnung 1:460, Typhus 1:50, Paratyphus B negativ.

Lehmann, Mäulen und Schricker (30) haben in ihren Fällen keinen Gruber-Widal angestellt: 1) weil die Leute 1—3mal gegen Typhus geimpft waren, 2) aus Zeitmangel.

Svestka (45) hat in 3 Monaten 13 Pälle von Paratyphus A beobachtet. In 7 Fällen handelte es sich um Kranke, in 6 um Rekonvaleszenten. Er gibt keine Einzelheiten, sondern äußert sich nur im allgemeinen über die Gruber-Widalsche Reaktion: „Auch bei unseren Patienten war der Umstand auffallend, daß, ob nun gegen Typhus geimpft oder nicht, die Gruber-Widalsche Reaktion, was Typhus betrifft, sehr hoch war, dagegen eine Agglutination für Paratyphus A mit Serum unserer Patienten und Paratyphus A-Ausscheider total negativ oder sehr niedrig war, obwohl die Betreffenden Bacillen im Blut, Stuhl und Urin hatten."

Kaliebe (20) prüft in 53 Fällen, bei denen Paratyphus A-Bacillen nachgewiesen worden waren, die Eigenschaften des Patientenserums gegenüber Paratyphus A- und B- und gegenüber Typhusbacillen. Er erhält für Paratyphus A 16mal eine positive Verklebung bis zu einer Serumverdünnung von 1:100. Darunter sind 14 Fälle mit positivem und 2 mit negativem Blut- oder positivem Stuhlbefund. 7 Fälle zeigten gleichzeitig Verklebung von Typhusbacillen bis zu einer Verdünnung von 1:100 und 1 Fall auch noch eine Verklebung von Paratyphus B-Bacillen.

In 7 Fällen war der Gruber-Widal nur für Typhus bis 1:100 positiv, für Paratyphus A dagegen negativ.

Sämtliche Leute waren 3- und mehrmal gegen Typhus geimpft. Sofort an die Schutzimpfung hatte sich die Krankheit niemals angeschlossen.

Annemarie Schmitz und Leopold Kirschner (40) fanden in 9 Fällen, wo aus dem Blute Paratyphus A-Bacillen gezüchtet wurden,

der Gruber-Widal aber nicht für Paratyphus A angesetzt worden war, 2mal eine Verklebung von Typhusbacillen bis zu einer Verdünnung von 1 : 100, 3mal von 1 : 50 und 4mal gar keine Beeinflussung. Paratyphus B-Bacillen wurden 1mal bis 1 : 50 und 8mal nicht verklebt.

In weiteren 8 Fällen, bei denen 6mal Paratyphus A-Bacillen aus dem Blute erhalten wurden, ergab sich folgendes Bild:

Datum	Name	Verklebung		
		Stämme		
		Typhus	Paratyphus B	Paratyphus A
29. X.	P. K.	50	0	12 800
30. X.	K. S.	0	0	800
2. XI.	P. J.	200	0	12 800
4. XI.	M. S.	0	0	400
6. XI.	M. M.	0	0	800
6. XI.	I. H.	100	0	200
6. XI.	F. K.	200	100	1 600
11. XI.	I. F.	100	0	200

Das Vorhandensein von Typhusagglutininen erklären sich die Verfasser aus der wiederholten Typhusschutzimpfung. Als auffallend heben sie den hohen Titer für Paratyphus A hervor.

Klose (23) wertet in 11 Paratyphus A-Fällen, in denen im Blut Paratyphus A-Bacillen nachgewiesen worden waren, das Serum der Kranken gegen Typhus-, Paratyphus B- und Paratyphus A-Bacillen aus und zwar gegen einen Laboratoriums- und teilweise auch gegen den eigenen Stamm. Das Ergebnis zeigt nachstehende Tabelle:

Name	Typhus-Impfung	Verklebung			
		Stämme			
		Typhus	Paratyph. B	Paratyph. A (Labor.)	Par. A (eigen. Stamm)
Ch., Franzose	3mal	500	200	1 000	500
Pr., „	2 „	100	50	500	500
L., „	4 „	1000	50	10 000	5000
C.	3 „	2000	100	200	200
M.	5 „	500	0	500	500
W.	3 „	100	50	1 000	nicht ausgeführt
C.	3 „	50	0	500	dgl.
L.	3 „	500	0	100	„
K.	5 „	500	0	200	„
M.	5 „	500	0	500	„
S.	unbekannt	500	0	200	„

Damit die Angaben über die Gruber-Widalsche Reaktion bei Paratyphus A, die sich in der Literatur finden, er-

schöpfend verwertet werden können, wäre es erforderlich, daß die Autoren nicht allein den Tag der Blutentnahme angeben. sondern auch, welchem Krankheitstage dieser entspricht, in welchem Krankheitsstadium sich der Kranke an jenem Tage befand, ob er gegen Typhus geimpft war, wie oft und wann das letzte Mal. Die Agglutinine für Paratyphus A bilden sich rasch, nach manchen Autoren in beträchtlicher, nach anderen in unbedeutender Menge. Sie verschwinden auch rasch. Sie stehen in diesem Verhalten in einem gewissen Gegensatze zu der Agglutininbildung bei Typhus abdominalis. Wird also nur angeführt, welches Ergebnis der Gruber-Widal gezeitigt hat, so wird dadurch die Kontrolle ausgeschaltet, die in der Ueberlegung besteht, muß ich nach dem Krankheitsstadium annehmen, daß die Agglutinine für Paratyphus A erst im Begriffe sind, sich zu bilden, daß sie auf der Höhe stehen oder daß sie schon wieder im Verschwinden sind. Diese Ueberlegung ist aber für die Differentialdiagnose von Bedeutung. Habe ich es ferner mit Personen zu tun, die gegen Typhus geimpft sind, oder mit Leuten, die vor noch nicht allzu langer Zeit einen Typhus durchgemacht haben, so muß ich bedenken, daß nach Conradi Agglutinine, die noch im Blute kreisen, durch andersartige Infektion plötzlich wieder vermehrt werden können, im allgemeinen aber auch schnell wieder verschwinden. Die Kenntnis dieser Tatsache in Verbindung mit der Kenntnis der genauen klinischen Daten zur Zeit der Blutentnahme dürften, zumal wenn die Fälle weiter klinisch und bakteriologisch beobachtet werden können, allmählich etwas Licht in das Dunkel bringen, das noch über manchen agglutinatorischen Erscheinungen liegt. Vergessen werden darf dabei natürlich nicht, daß nicht jeder Körper imstande ist, auf den Reiz einer Infektion in demselben Maße mit Agglutininbildung zu antworten. Individuelle Besonderheiten werden immer Ausnahmen bedingen, aber Aufgabe der wissenschaftlichen Arbeit ist es eben, Ausnahmen auf ein Minimum zu beschränken.

Betrachtet man die Klosesche Tabelle im Sinne der vorstehenden Ausführung, so ist man sofort geneigt, die auffällig hohe Mitagglutination der Typhusbacillen im Gegensatze zu den Paratyphus B-Bacillen auf Grund der Conradischen Theorie zu erklären. Für die Schwankungen der Aggluti-

nationswerte für Paratyphus A-Bacillen dürfte vor allem heranzuziehen seien, die verschiedene Zeit der Blutentnahme und der individuelle Unterschied in der Fähigkeit, Agglutinine zu bilden, für die natürlich beide Komponenten, der die Krankheit hervorrufende Infektionskeim und der die Agglutinine bildende Mensch, verantwortlich zu machen sind. Es wäre sehr lehrreich, wenn die theoretischen Erwägungen an der Hand genauer Daten bei einem großen Material nachgeprüft werden könnten.

Aus Kloses Arbeit ist noch anzuführen, daß bei einer großen Anzahl Blutproben, die eingesandt wurden, der Gruber-Widal für Typhus und Paratyphus B völlig negativ war, während er für Paratyphus A in 3,9 Proz. bis zu einer Verdünnung von 1 : 50, in 1 Proz. von 1 : 100, in 0,6 Proz. von 1 : 200 und in 0,2 Proz. von 1 : 1000 ein positives Ergebnis zeitigte. Der Verfasser stellte aus diesem Befunde die Diagnose auf Paratyphus A, da seines Wissens in dem für das deutsche Heer verwandten Typhusimpfstoff kein Paratyphus A-Stamm enthalten sei und da bei dem Fehlen von Normalagglutininen für Paratyphus B eine positive Reaktion für Paratyphus A von 1 : 50 wohl als genügend angesehen werden könne.

Koehler (47) führt gelegentlich einer Paratyphusepidemie bei einem Regimente im Winter 1915 eine Reihe von Gruber-Widalschen Reaktionen bei Soldaten aus, die mehr oder minder kurz vorher gegen Typhus geimpft worden waren. Er begnügt sich in den einzelnen Fällen nicht mit einer einmaligen Anstellung der Probe, sondern wiederholt sie mehrmals während des Krankheitsverlaufes. Dabei findet er, im Gegensatz zu anderen Autoren, durchschnittlich ziemlich langes Verweilen der Agglutinine im Patientenblut. Die Höhe des Bluttiters ist im allgemeinen niedrig, doch gelegentlich auch recht hoch. Besonders auffällig sind 2 Fälle, in denen nach anfänglich niederem Agglutiningehalt des Blutes lange nach Krankheitsbeginn plötzlich sehr hohe Agglutinationswerte gefunden werden. In dem einen Falle trat 8 Wochen nach dem ersten fieberfreien Tage überraschend eine Verklebung von Paratyphus A-Bacillen bis zu einer Serumverdünnung von 1 : 3200 ein. Eine hohe Agglutination zeigte sich in dem zweiten Falle kurz vor der Entlassung.

Ueber die Abgestimmtheit des Paratyphus A-Widals äußert sich Koehler, sie sei eine recht hohe bei Verwendung von Serum niemals an Paratyphus erkrankter Menschen, dagegen sehr gering innerhalb der Typhus-, Paratyphusgruppe. Gut beleuchtet wird diese Tatsache durch eine tabellarische Zusammenstellung:

Titer des Kranken-serums	Die links vermerkten Titerhöhen für die folgenden 4 Bakterienstämme wurden bei den Seren Paratyphus A-Kranker beobachtet			
	Typhus	Paratyphus B	Paratyphus A	Pseudodysent. A
1 : 50	bei 18 % der Sera	bei 41 % der Sera	bei 34 % der Sera	bei 60 % der Sera
1 : 100	„ 22 „ „ „	„ 27 „ „ „	„ 12 „ „ „	„ 20 „ „ „
1 : 200	„ 23 „ „ „	„ 19 „ „ „	„ 26 „ „ „	„ 13 „ „ „
1 : 400	„ 21,5 „ „ „	„ 8 „ „ „	„ 10 „ „ „	„ 3 „ „ „
1 : 800	„ 13 „ „ „	„ 2 „ „ „	„ 7 „ „ „	—
1 : 1600	„ 0,5 „ „ „	„ 3 „ „ „	„ 6 „ „ „	bei 4 % der Sera
1 : 3200	„ 2 „ „ „	—	„ 3 „ „ „	—
1 : 6400	—	—	„ 2 „ „ „	—
	100 %	100 %	100 %	100 %
Mittel	2,96	2,13	2,83	1,76

Eigene Versuche.

Es ist mir leider nicht möglich gewesen, öfter Blutserum von Paratyphus A-Patienten zu erhalten, und nur in einem Falle habe ich den Gruber-Widal während des Fieberstadiums anstellen können. Es handelt sich dabei um einen Soldaten, bei dem am 9. Krankheitstage Typhus- und am 23. Paratyphus A-Bacillen gefunden wurden. Die Serumprüfung erfolgte 2mal, am 9. und am 41. Krankheitstage. Der 1. Tag fiel in das Ende der Pyrexie. Der Mann war Anfang August zuletzt gegen Typhus geimpft worden. Das Datum des 1. Gruber-Widal ist der 18. X., das des 2. der 20. XI. Der Fall verlief klinisch als leichter Typhus.

Tabelle I.

	Verklebung	
	18. X.	20. XI.
Typhus (Labor.-Stamm)	500	300
Paratyphus A (eigener Stamm)	—	200
Paratyphus A (fremder Stamm)	—	0

Tabelle II.

	Verklebung am 27. XI. 1916	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Typhus (Labor.-Stamm)	500	1000
Paratyphus B (Labor.-Stamm)	0	400
Paratyphus A (eigener Stamm)	0	100
Paratyphus A (fremder Stamm)	0	100

Paratyphus A-Rekonvaleszent, klinisch leichter Typhus, Dauer des Fieberstadiums: 16 Tage, Gruber-Widal am 28. Tage der Apyrexie, letzte Typhusimpfung: Juni 1916. Diese Tatsache erklärt das Vorhandensein der hohen Typhusagglutinine. Woher die starke Verklebung der Paratyphus B-Bacillen kommt, läßt sich nicht sagen. Vielleicht handelt es sich lediglich um Mitverklebung. Andererseits muß man aber auch daran denken, daß Paratyphus B-Bacillen bei Tieren und Menschen häufig gefunden werden und daher Agglutinine von einer vorübergehenden Einsaat im Blute aus irgendeiner Zeit noch vorhanden gewesen sein können und gelegentlich der überstandenen Paratyphus A-Infektion sich wieder vermehrt haben. Charakteristisch und bedeutsam ist, daß die Agglutinine für Paratyphus A bereits völlig wieder verschwunden sind. Da in der Pyrexie kein Gruber-Widal angestellt wurde, läßt sich allerdings nicht mit Gewißheit sagen, ob überhaupt hohe Agglutinine für Paratyphus A gebildet worden waren.

Tabelle III.

	Verklebung am 27. XI. 1916	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Typhus (Labor.-Stamm)	100	200
Paratyphus B (Labor.-Stamm)	100	100
Paratyphus A (fremder Stamm)	100	500

Paratyphus A-Rekonvaleszent, klinisch leichter Typhus, Dauer des Fieberstadiums: 21 Tage, Gruber-Widal am 23. Tage der Apyrexie, letzte Typhusimpfung: Juni 1916. Hier ist der Gruber-Widal, nachdem Antigen und Antikörper genügend lange aufeinander eingewirkt haben, doch recht eindeutig für Paratyphus A. Diese Tatsache ist bei der fortgeschrittenen Rekonvaleszenz bemerkenswert.

Tabelle IV.

	Verklebung am 4. XII. 1916	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Ty (Labor.-Stamm)	0	100
B (Labor.-Stamm)	0	0
A (eigener Stamm)	100	200
A (fremder Stamm)	200	200

Es handelt sich um einen Paratyphus A-Bacillenträger. Nähere Daten konnte ich leider nicht in Erfahrung bringen.

Tabelle V.

	Verklebung am 4. XII. 1916	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Ty (Labor.-Stamm)	500	2000
B (Labor.-Stamm)	100	100
A (fremder Stamm)	500	500

Tabelle VI.

	Verklebung am 4. XII. 1916	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Ty (Labor.-Stamm)	500	500
B (Labor.-Stamm)	0	100
A (fremder Stamm)	200	200

Tabelle V und VI enthalten den Gruber-Widal von 2 Paratyphus A-Rekonvaleszenten, über die mir nähere Daten fehlen. Beide sind jedenfalls mehrmals gegen Typhus geimpft.

Tabelle VII.

	Verklebung am 4. XII. 1916	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Ty (Labor.-Stamm)	0	0
B (Labor.-Stamm)	0	0
A (fremder Stamm)	0	0

Tabelle VII bringt das Ergebnis des Gruber-Widal bei einem Paratyphus A-Bacillenträger, der nicht gegen Typhus geimpft worden war. Es wurden einmal Paratyphus A-Bacillen gefunden. Ein Bruder war kurz vorher an Typhus erkrankt. Im Orte waren anscheinend mehrere Paratyphus A-Infektionen erfolgt.

Tabelle VIII.

	Verklebung am 4. XII. 1916	
	nach 3 Std. bei 37°	nach weiterem 16-stündigen Stehen bei Zimmertemperatur
Ty (Labor.-Stamm)	0	0
B (Labor.-Stamm)	0	0
A (fremder Stamm)	100 ±	100 ±

Tabelle VIII gibt den Gruber-Widal bei einem Mann, der 1915 einen Typhus durchgemacht hat, im August 1916 zuletzt gegen Typhus geimpft worden ist und vom 6. IX. bis 15. XI. 1916 an Paratyphus A erkrankt gewesen ist. Der Gruber-Widal wurde am 4. XII. 1916 angesetzt. Auffällig ist das Fehlen aller Agglutinine für Typhus und das Vorhandensein geringer Werte für Paratyphus A. Ein Beispiel für individuelle Schwankung.

Zusammenfassung:

1) Der Gruber-Widal bei Paratyphus A bestätigt in vielen Fällen die durch Bacillennachweis erhärtete Diagnose, daß es sich um Paratyphus A handelt.

2) In einer größeren Reihe von Fällen versagt er jedoch. In Abschnitt B II ist festgestellt worden, daß der Gruber-Widal für Paratyphus A sprechen kann, während eine andersartige Infektion vorliegt. In Abschnitt C II hat sich nunmehr gezeigt, daß umgekehrt auch der Gruber-Widal auf eine andersartige Infektion deuten kann, während es sich in der Tat um einen Paratyphus A handelt.

3) Die Erklärung bietet bis zu einem gewissen Grade die Tatsache, daß der Agglutiningehalt des Blutes an Haupt- und Nebenagglutininen in den verschiedenen Krankheitsstadien verschieden ist, ja daß er von einem Tage zum anderen große Schwankungen durchmachen kann, und zweitens die Möglichkeit, daß Agglutinine durch Impfung oder von früher überstandenen Infektionskrankheiten noch im Blute kreisen und auf Grund des neuen Infektionsprozesses eine nicht unbedeutende schnell vorübergehende, mehr oder minder lange anhaltende Vermehrung erfahren können.

4) Die Diagnose eines Paratyphus A kann somit niemals allein auf Grund des Gruber-Widal gestellt werden. Ganz besonders gilt das für die nachträgliche Diagnose in der Rekonvaleszenz. Es darf jedoch die Gruber-Widalsche Reaktion als wertvolles Hilfsmittel zur Ergänzung der Diagnose herangezogen werden.

D. Ueber Paragglutination bei Paratyphus A.

Ich verlasse nunmehr die altbegangenen Bahnen und wende mich Erscheinungen zu, die in mehr oder minder engem

Zusammenhange mit der von Kuhn und Woithe (50) 1909 entdeckten Paragglutination stehen. Es sei mir gestattet, zunächst ganz kurz auf den neuesten Stand der Paragglutinationslehre einzugehen. Dieser Aufgabe glaube ich am besten gerecht zu werden, daß ich aus der letzten Arbeit von Herrn Prof. Kuhn (53), deren Manuskript mir von dem Herrn Verfasser in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt wurde, die 3 ersten Sätze der Zusammenfassung bringe:

„1) Paragglutination von Bakterien ist nicht wie die Mitagglutination eine bleibende Rezeptorengemeinschaft zwischen nahen Verwandten, sondern die Verklebbarkeit nicht pathogener Stämme, die ihnen durch das Zusammenleben mit pathogenen Stämmen im Körper angezüchtet worden ist.

2) Die Erscheinung kann bis zur Titergrenze und darüber hinaus auftreten. Sie kann sich auch auf schwache Verdünnungen des Serums beschränken. Eine willkürliche Abgrenzung der Erscheinung nach unten bei einem bestimmten Verdünnungsgrade ist unzulässig.

3) Entscheidend ist einstweilen allein die Vergänglichkeit der Erscheinung, die mit der Häufigkeit der Weiterimpfung eintritt. Welchen Einfluß die Zeit an sich ausübt, muß noch festgestellt werden."

Die Kenntnis der Paragglutination ist wichtig, weil nach Kuhn paragglutinable Bakterien als Leitbakterien dienen können und weil die Unkenntnis der Paragglutination leicht zu verhängnisvollen Irrtümern führt. Die Tatsache der Paragglutination fordert auf, ein Bakterium nur dann als den ursächlichen Erreger einer Krankeit anzusehen, wenn es sich agglutinatorisch und kulturell einwandfrei verhält. Die Frage, ob paragglutinable Bakterien, die an und für sich harmlos sind, mit der Paragglutination auch pathogene Eigenschaften erwerben, ist noch nicht entschieden.

Der erste, der das Wort „Paragglutination" in der Paratyphus A-Literatur anwendet, ist Lehmann (28). In seiner Arbeit „Zur Biologie des Paratyphus A" bezeichnet er die von Schöne (41) 1910 aus Darminhalt von Schweinen und von Menschen gewonnenen, durch Paratyphus A-Immunserum verklebbaren Stämme als paragglutinable Stämme. Leider begründet er seine Ansicht nicht näher. Vielleicht schließt er aus der Höhe der Verklebung. Dem wäre aber entgegenzuhalten, was Kuhn in seiner letzten Arbeit gegenüber Ditthorn und Neumark (54) betont: „Es ist

gleichgültig, wie weit diese Verklebbarkeit reicht. Eine Agglutination bis zur Verdünnung von 1:1000 oder 1:200, ja 1:50 kann ebensogut Paragglutination sein, wie bis zur Titergrenze. Das wichtigste Kennzeichen der Paragglutination ist die Vergänglichkeit bei häufigen Ueberimpfungen des Stammes.“ Dabei ist natürlich nicht ausgeschlossen, wie Kuhn an anderer Stelle betont, daß diese Verklebbarkeit auch besonders hartnäckig sein kann.

Um über die von Schöne aus dem Schweinedarm gewonnenen, durch Paratyphus A-Immunserum verklebbaren Stämme etwas Bestimmtes im Sinne der Paragglutination aussagen zu können, müßte zunächst die Frage des Paratyphus A bei Tieren näher geklärt sein. Daß es sich bei den 3 mit Paratyphus A-Serum verklebbaren Colistämmen aus Menschendarm um paragglutinierende Stämme gehandelt hat, ist wohl denkbar, doch bei dem Fehlen aller weiteren Daten nicht mit Sicherheit zu sagen. Es kann ebensogut eine Mitagglutination zugrunde liegen. Etwas anderes ist es mit 3 von Lehmann, Mäulen und Schricker beschriebenen Colistämmen, die gelegentlich einer Paratyphus A-Epidemie isoliert, und zwar in einem Falle sogar zusammen mit Paratyphus A-Bacillen, gefunden worden sind. Wie wir gesehen haben, rechtfertigt hohe Verklebbarkeit allein durchaus nicht, von Paragglutination zu reden. Allein bei den Lehmannschen Stämmen spricht die Epidemiologie so überzeugend mit, daß die Annahme, es handle sich um Paragglutination, ohne weiteres gerechtfertigt ist, obgleich die Vergänglichkeit der Erscheinung nicht geprüft wurde. Aber gerade hier redet Lehmann nicht offen von Paragglutination, sondern begibt sich auf das Gebiet der Zwischenglieder oder, wie die Franzosen sagen, der „bacilles intermédiaires“. Da die Frage nicht allein interessant ist, sondern grundlegende Bedeutung besitzt, so lasse ich Lehmann selbst die näheren Daten über seine Stämme geben. Er sagt:

„Neben diesen bisher beschriebenen typischen Paratyphus A-Stämmen wurde noch bei 3 klinisch Erkrankten ein Stamm gefunden, welcher von Paratyphus A-Serum hoch, in einem Falle, der im Medizinalkollegium in Stuttgart untersucht wurde, sogar bis 5000 verklebt wurde; der weiterhin auf Endo recht verdächtige, klare, wenn auch dichtere Kolonien als Paratyphus A ergab, der aber den chemischen Proben nach sich ganz so verhielt wie Coli. In 2 Fällen fand sich dieser Stamm allein, im dritten neben dem echten Stamm.

Name	No.	Agglutination							
		A-Serum						B-Serum	Ty-Serum
		100	200	500	1000	2000	5000	100	100
Mü.	3167	+++	+++	++	±	.	.	.	.
Ja. 19. 3.	2258	+++	+++	+++	+++	±	.	±	±
„ 25. 3.	„	+++	+++	+++	+++	.	.	±	±
Fr. Stuttgart	.	+++	+++	+++	+++	?	++	.	.

Es ist kaum anzunehmen, daß diese Stämme wirklich mit der Krankheit in ursächlichem Zusammenhange stehen. Sie wurden auch nicht aus dem Blute isoliert. Dagegen ist ihr Auftreten bei klinisch als Paratyphus A erwiesenen bzw. zugleich bakteriologisch sicheren (Fr.) Fällen nicht ohne Interesse. Man wird auf solche Stämme bei Paratyphus A-Erkrankungen auch später achten mögen, schon deshalb, weil die weitgehende Agglutinabilität hier und da Verdacht erwecken kann.“

Im Anschluß an diese Betrachtungen fährt Lehmann fort:

„Sie gewinnen vielleicht dadurch noch an Interesse, daß Raynaud (38) und Nègre einen Bacillus isolierten, der in mancher Beziehung zwischen Typhus und Paratyphus A stand. Es erscheint mir danach sehr wahrscheinlich, daß wir noch weitere recht verschiedenartige solcher Zwischenformen beschreiben werden.“

Demgegenüber möchte ich die vorerwähnten Colistämme in das Gebiet der Paragglutination rechnen und den von Raynaud und Nègre beschriebenen Stamm zu den Paratyphus A-Bacillen zählen. Daß ich in meinem Urteil über den Raynaud-Nègreschen Bacillus recht habe, will ich auf Grund der Lehmannschen Arbeit „Zur Biologie des Paratyphus A“ und des Aufsatzes von Bieling (7) in der Deutschen med. Wochenschr., 1916, No. 18 beweisen.

Raynaud und Nègre beschreiben ihren Bacillus, wie folgt:

„1) Er ist ein wenig dicker und etwas weniger beweglich als der Typhusbacillus. Auf Gelatine, Kartoffel und Artischocke zeigt er alle Eigenschaften des Typhusbacillus. Aber auf Agar gibt er größere und opakere Kolonien. Er vergärt Glukose, Lävulose und Mannit. Milch koaguliert er nicht. Er verfärbt bis zu einem gewissen Grade das Neutralrot.

2) Er wird bis zu einer Serumverdünnung von 1:5000 von Typhus- und Paratyphus A-Immunserum verklebt. Durch Paratyphus B-Immunserum findet keine Verklebung statt.

3) Er ist weniger virulent gegen Mäuse als der Typhusbacillus.“

Die Virulenzfrage ist ein so strittiges Gebiet, daß ich sie wohl ohne Gefährdung des sicheren Urteils außer acht lasse. Dadurch, daß der Bacillus Neutralrot verfärbt, Glukose, Lävulose und Mannit vergärt, unterscheidet er sich ohne weiteres vom Typhusbacillus. Kutscher und Meinicke sagen schon 1906 klar und bestimmt: „was aus Traubenzucker Kohlensäure bildet, hat sicher nichts mit Typhus zu tun". Lehmann und Bieling betonen übereinstimmend, daß Typhusbacillen weder Glukose noch Mannit vergären. Bieling hat auch Lävulose untersucht und gibt das Gleiche von ihr an. Lehmann und Bieling behaupten übereinstimmend, die Vergärung von Glukose und Mannit sei eine Eigenschaft des Bacillus paratyphosus A. Bieling bemerkt dasselbe noch von Lävulose. Damit scheint mir die biologische Zugehörigkeit des Raynaud-Nègreschen Bacillus zum Paratyphus A zur Genüge erwiesen. Ueber die agglutinatorische Zugehörigkeit kann nach den Angaben der französischen Autoren auch kein Zweifel bestehen. Daß gleichzeitig eine sehr hohe Verklebbarkeit durch Typhusimmunserum vorhanden ist, zwingt durchaus nicht, nun eine besondere Zwischenstufe zu schaffen.

Raynaud und Nègre verweisen zur Unterstützung ihrer Zwischenstufentheorie auf Veröffentlichungen anderer Autoren. Ich möchte hier noch kurz auf eine Arbeit von G. Faroy (14) eingehen.

Es handelt sich um einen Fall, der unter schwersten typhösen Erscheinungen in 50 Tagen zum Exitus kommt. Aus dem Blut wird ein Bacillus isoliert, der kulturell als Paratyphus A imponiert. Agglutinatorisch verhält er sich aber nicht typisch. Durch ein Kaninchenserum, das mit ihm gewonnen wurde, wird er bis zu einer Verdünnung von 1 : 5000 verklebt. Dieses Serum agglutiniert einen einwandfreien Paratyphus A-Stamm bis zu einer Verdünnung von 1 : 1000 vollständig und einen Typhusstamm ebenso hoch unvollständig. Umgekehrt wird dieser Bacillus von Paratyphus A- und B-Serum, sowie von Gärtner-Serum gar nicht, von Typhusimmunserum mit dem Titer 10 000 in sehr geringem Grade bis zu einer Verdünnung von 1 : 200 verklebt.

Nach Monaten, nachdem der Bacillus über verschiedene Nährböden gegangen ist, wird sein agglutinatorisches Verhalten neu geprüft, leider aber nicht sein kulturelles. Wenigstens ist nichts darüber gesagt. Es zeigt sich, daß er durch Paratyphus A-Serum unvollständig in Verdünnungen von 1 : 50 bis 1 : 5000 verklebt wird, während Typhusserum gegenüber sofort eine schöne und vollständige Reaktion bis zur Titergrenze 10 000 eintritt. Die Autoren schließen aus diesem Verhalten auf eine Zwischenart: „ce bacille a donc sa place entre le bacille d'Eberth et le paratyphique A de Brion et Kayser".

Diese Auffassung ist wohl zu beachten, erscheint aber noch nicht bewiesen. Zeigte der Bacillus bei der Wiederholung der Agglutinationsprüfung noch sein altes, für Paratyphus A sprechendes kulturelles Verhalten, so hätte die Agglutination, falls sie mit mehreren Paratyphus A-Seris wiederholt worden wäre, vielleicht die Zugehörigkeit des Bacillus zu Paratyphus A ergeben. Für Typhus hätte dann eine hohe Mitverklebung bestanden. Oder umgekehrt, hätte die Kultur jetzt für Typhus gestimmt, so wäre der Stamm eben seinerzeit verunreinigt gewesen und bei den verschiedenen Umzüchtungen gereinigt worden. Dann würde er agglutinatorisch allerdings eine auffällige Beeinflußbarkeit durch Paratyphus A-Immunserum besessen haben.

Eine interessante Beobachtung, die mit Hilfe der Paragglutinationstheorie zwanglos erklärt werden kann, bringt Koehler (47) in seiner Arbeit „Bakteriologisches über Paratyphus A-Erkrankungen im Felde". Er züchtete aus dem Stuhl eines Paratyphus A-Dauerausscheiders ein Stäbchen, das, abgesehen von einer schwachen bis fehlenden Beweglichkeit, in allen morphologischen und kulturellen Merkmalen dem Bacterium paratyphi A vollständig glich, aber serologisch als selbständiger Stamm erschien mit spezifischen agglutinogenen Eigenschaften, die gestatteten, es vom Paratyphus A-Bacillus wie von den übrigen Vertretern der Typhus-Paratyphus-Gruppe zu unterscheiden. Koehler läßt die Frage offen, wohin das Stäbchen, das er als inagglutinablen Stamm bezeichnet, zu rechnen und wie seine agglutinogenen Eigenschaften zu erklären seien. Die fehlende Beweglichkeit verbietet seine Identifizierung mit dem Bacterium paratyphi A. Ueber die agglutinogenen Eigenschaften berichtet Koehler, daß das fragliche Bacterium im Serum von Kaninchen, die mit ihm geimpft wurden, Agglutinine gegen sich selbst, gegen Typhus- und gegen Paratyphus A-Bacillen gebildet habe. Gewonnen wurde es aus dem Darm eines Paratyphus A-Dauerausscheiders, der gegen Typhus geimpft worden war. Es stand somit unter der Einwirkung von durch Typhus- und durch Paratyphus A-Erregern spezifisch veränderten Körpersäften. Diese Einwirkung ging nicht so weit, daß das Bakterium in seinen agglutinatorischen Eigenschaften beeinflußt worden wäre, wohl aber wurden ihm agglutinogene Eigenschaften im Sinne einer Typhus- und einer Paratyphus A-Agglutininbildung angezüchtet. Es handelt sich also um einen Darmschmarotzer, der unter der Einwirkung spezifisch veränderter Körpersäfte spezifische agglutinogene Eigenschaften im Sinne der Kuhn-Woitheschen Paragglutination erworben hat.

Eigene Versuche.

Ich selbst kann über einen Fall berichten, der mir einen Paratyphus A-Stamm lieferte, welcher mit dem von Raynaud

und Nègre beschriebenen in seinem agglutinatorischen Verhalten übereinstimmt. Es handelt sich um einen Soldaten, bei dem zunächst Typhus und dann Paratyphus A-Bacillen gefunden wurden. Die Paratyphus A-Bacillen wurden von Typhusimmunserum sehr hoch beeinflußt. Der Befund von Typhusbacillen ließ an eine durch die spezifisch veränderten Körpersäfte im Sinne der Kuhn-Woitheschen Paragglutinationslehre erfolgte Anzüchtung von Rezeptoren für Typhusagglutinine denken. Es wurde sofort in einer Reihe aufeinander folgender Ueberimpfungen die Vergänglichkeit der Erscheinung geprüft. Dabei ergab sich folgendes Bild:

Tabelle I.

	Verklebung								
	1. Ue.	2. Ue.	3. Ue.	4. Ue.	5. Ue.	6. Ue.	7. Ue.	8. Ue.	9. Ue.
Ty	3000	10 000	10 000	8000	2000	3000	2000	300	200
B	100	100	200	0	100	100	0	0	0

Hätte mit dieser niedrigen, als normale Mitagglutination von Paratyphus A-Bacillen durch hochwertiges Typhusimmunserum anzusprechenden Beeinflussung die Versuchsreihe ihren Abschluß gefunden, so wäre Paragglutination erwiesen gewesen.

Fortgesetzte Ueberimpfungen und Agglutinationsversuche zeitigten aber nachstehendes Ergebnis:

Tabelle II.

Stämme	Verklebung								
	15. Ue.	16. Ue.	17. Ue.	18. Ue.	19. Ue.	20. Ue.	21. Ue.	22. Ue.	
A	5000	2000	5 000	5000	2000	2000	2 000	2 000	
Ty	2000	2000	2 000	5000	5000	2000	2 000	5 000	a
B	.	.	.	2000	500	200	200	500	
A	5000	5000	10 000	5000	5000	2000	10 000	10 000	
Ty	5000	5000	5 000	5000	5000	5000	5 000	5 000	b
B	.	.	.	2000	1000	1000	1 000	1 000	

Tabelle II (Fortsetzung).

Stämme	23. Ue.	24. Ue.	25. Ue.	26. Ue.	28. Ue.	31. Ue.			
A	2000	2000	5000	2000	1000	10 000			
Ty	2000	2000	2000	2000	2000	5 000			a
B	500	200	200	500	500	200			
A	2000	5000	5000	2000	2000	10 000			
Ty	2000	2000	2000	2000	2000	5 000			b
B	500	500	200	500	500	500			

Das verwandte Paratyphus A-Serum hatte einen Titer von 5000, das Typhusserum von 10000, das Paratyphus B-Serum von 2000. Alle 3 Sera waren Kaninchensera aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin. Abgelesen wurde nach 3 Stunden bei 37° und nach weiterem 16-stündigen Verweilen bei Zimmertemperatur. Als positiv wurde jede im Agglutinoskop nach Kuhn und Woithe einwandfrei verklebte Probe angesehen.

Aus Tabelle II ergibt sich, daß die Beeinflussung des Paratyphus A-Stammes durch Typhusimmunserum, die bereits annähernd verschwunden war, bei weiterer Ueberimpfung plötzlich wieder zu einem hohen Grade ansteigt. Diese Sprunghaftigkeit wird bereits von Kuhn (53) in seiner letzten Paragglutinationsarbeit bei paragglutinablen Stämmen beschrieben. Ebenso weist er darauf hin, daß sich der Agglutinationstiter gelegentlich mit großer Zähigkeit auf seiner Höhe erhalte. Es muß weiterer Nachprüfung überlassen bleiben, ob nicht doch die Verklebbarkeit durch Typhusimmunserum bei unserem Stamme wieder verschwindet. Damit wäre die Annahme, daß es sich um einen durch Typhusimmunserum paragglutinablen Paratyphus A-Stamm handle, gesichert. Andererseits kann man aber auch theoretisch die Erwerbung einer dauernden Rezeptorengemeinschaft und damit einer dauernden Paragglutination nicht ohne weiteres ablehnen. Dieser Standpunkt ist ebenfalls bereits von Kuhn vertreten worden. Daß es sich im vorliegenden Falle um einen pathogenen Stamm und nicht um einen nicht pathogenen Stamm handelt, dürfte, obwohl Kuhn bisher den Ausdruck Paragglutination in der Literatur nur für nicht pathogene Stämme anwendet, kein Hindernis sein, die Bezeichnung auch bei dem beschriebenen Paratyphus A-Stamm zu gebrauchen. Ich berufe mich hierbei auf persönliche Aeußerungen von Herrn Prof. Kuhn, durch die er mich darauf aufmerksam machte, daß die Erscheinung der Paragglutination zwar hauptsächlich an Colistämmen studiert worden sei, natürlich aber auch von jedem pathogenen Stamm erworben werden könne. Ob bei Raynaud und Nègre und bei Faroy Paragglutination im Spiele ist, kann ebenfalls nicht entschieden werden. Endlich könnte es sich bei meinem Paratyphus A-Stamm auch um eine hohe Mitagglutination für Typhus handeln.

Zusammenfassung:

Die an Colibacillen gelegentlich von Ruhrepidemien entdeckte Paragglutination wird auch an Colibacillen bei Paratyphus A-Erkrankungen gefunden. Doch nicht nur die nichtpathogenen Colibacillen, auch die pathogenen Paratyphus A-Bacillen können die Eigenschaft der Paragglutination zeigen. Der Einfluß spezifisch veränderter Körpersäfte braucht nicht immer so weit zu gehen, daß die ihm unterworfenen Bacillen neue agglutinatorische Eigenschaften erwerben, sondern kann sich auch auf die Anzüchtung lediglich agglutinogener Fähigkeiten beschränken.

Schlußzusammenstellung.

1) Paratyphus A-Bacillen werden, soweit sie aus menschlichen Ausscheidungen stammen und kulturell einwandfrei sind, von Paratyphus A-Immunseris, die mit menschlichen Paratyphus A-Bacillen gewonnen worden sind, in der Regel bis zur Titergrenze und darüber hinaus verklebt. Geringe Schwankungen kommen vor.

2) Paratyphus A-Bacillen, aus tierischen Ausscheidungen, können, obwohl sie kulturell einwandfrei sind, gegenüber Paratyphus A-Immunserum, das durch Bacillen aus dem menschlichen Körper erhalten wurde, ein völlig indifferentes Verhalten zeigen. Die Frage, inwieweit echte Paratyphus A-Bacillen bei Tieren vorkommen, bedarf noch der Klärung.

3) Paratyphus A-Bacillen werden von hochwertigem Typhus-, Paratyphus B-, Mäusetyphus-, Gärtner-, Coli- und Faecalis alcaligenes-Serum nur sehr niedrig mitverklebt. In der Regel nicht über eine Verdünnung von 100 oder 200. Die Verwendung von Seris mit niedrigem Titer ist zur Vermeidung falscher Schlüsse zu widerraten.

4) Die Mitagglutination von Paratyphus A-Bacillen durch heterologes Immunserum wird durch fortgesetzte Ueberimpfung der Stämme nicht wesentlich beeinflußt.

5) Die Höhe der Mitagglutination von Paratyphus A-Bacillen durch heterologe Sera geht nicht durchaus parallel der steigenden oder fallenden Verklebbarkeit durch homologes Serum. Sie kann ihr entsprechen, braucht es aber nicht.

6) Die Höhe der Verklebbarkeit von Paratyphus A-Bacillen ist in der Regel nach 3-stündigem Aufenthalt bei 37° im Brutschrank oder gemäß den Erfahrungen der Bakteriologischen Anstalt für Elsaß nach 10 Minuten langem Zentrifugieren erreicht. Es tritt jedoch in einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Fälle noch eine verspätete Agglutination ein, sobald die Agglutinationsröhrchen noch längere Zeit (16 Stunden) bei Zimmertemperatur stehen gelassen werden. Die Ablesung erfolgt am besten makroskopisch unter Nachprüfung durch das Agglutinoskop.

7) Soll Paratyphus A-Infektion auf Grund des Gruber-Widal, d. h. durch Prüfung der Verklebbarkeit der Paratyphus A-Bacillen durch Krankenserum, bei Krankheiten mit klinisch verwandtem Bilde (Typhus und Paratyphus B) ausgeschlossen werden, so stößt die einwandfreie Lösung dieser Frage dadurch auf Schwierigkeiten, daß recht beachtenswerte Angaben vorliegen, nach denen Sera von Typhus-, Paratyphus B- und febrilem Ikterus-Kranken Paratyphus A-Bacillen hoch, ja sogar höher als die eigentlichen Erreger verkleben können. Andererseits überwiegen jedoch die Mitteilungen, daß die Paratyphus A-Bacillen von heterologem Krankenserum nicht so stark, und so bald es sich um hochwertiges Krankenserum handelt, bei weitem nicht so stark verklebt werden, als daß sie mit den ursächlichen Erregern verwechselt werden könnten. Um in Zweifelsfällen, falls nicht der einwandfreie Erregernachweis Aufklärung bringt, dennoch zum Ziel zu kommen, sind verschiedene Vorschläge gemacht worden, ohne daß die Frage in praktischer Weise gelöst worden wäre.

8) Paratyphus A-Immunserum verklebt heterologe Stämme bis zu einem gewissen Grade mit. Diese Mitverklebung kann zuweilen recht hoch sein, erreicht aber, soweit es sich um einfache Mitverklebung handelt, nur sehr selten die Titergrenze.

9) Die Gruber-Widalsche Reaktion bestätigt bei Paratyphus A-Infektion oft die durch einwandfreien Bacillennachweis erhärtete Diagnose.

10) In einer großen Reihe von Fällen versagt sie jedoch. Der Gruber-Widal kann für Paratyphus A sprechen, während eine andersartige Infektion vorliegt, umgekehrt aber auch auf

eine andersartige Infektion deuten, während es sich in der Tat um Paratyphus A handelt.

Die Erklärung liegt bis zu einem gewissen Grade in der Tatsache, daß der Agglutiningehalt des Blutes an Haupt- und Nebenagglutininen in den verschiedenen Krankheitsstadien verschieden ist, ja daß er von einem Tage zum anderen große Schwankungen durchmachen kann, und zweitens in der Möglichkeit, daß Agglutinine, die durch Impfung oder überstandene Infektion noch im Blute kreisen, durch beliebige Neuinfektion eine nicht unbedeutende, mehr oder minder schnell vorübergehende Neubildung erfahren können.

11) Die Diagnose einer Paratyphus A-Infektion kann somit nicht mit vollkommener Sicherheit allein durch den Gruber-Widal gestellt werden. Dies gilt, da die für Paratyphus A-Infektion spezifischen Agglutinine im allgemeinen schnell wieder aus dem Blute verschwinden, besonders für die nachträgliche Diagnosestellung.

12) Wie bei Ruhrepidemien, so sind auch bei Paratyphus A-Epidemien Colibacillen gefunden worden, die von spezifischem Immunserum mehr oder minder hoch, selbst bis über die Titergrenze, verklebt wurden. Die Kenntnis dieser von Kuhn und Woithe als Paragglutination bezeichneten Erscheinung muß zur Vermeidung von Verwechslungen beachtet werden und kann nach Kuhn durch Benutzung der paragglutinablen Bakterien als Leitbakterien für die Diagnose von Wichtigkeit sein. Die Tatsache der Paragglutination bei Paratyphus A fordert, daß nur solche Bakterien als echte Paratyphus A-Bacillen angesprochen werden, die sich agglutinatorisch und kulturell einwandfrei verhalten. Die Frage, ob an und für sich harmlose Bacillen durch Erwerbung der Verklebbarkeit durch Paratyphus A-Immunserum pathogen werden, ist noch nicht entschieden.

Ich schließe meine Arbeit, indem ich mir erlaube, Herrn Oberstabsarzt Prof. Kuhn für die mir gewährten wertvollen Anregungen und die gütige Ueberlassung des Materials meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Zusammenstellungen größeren Stiles über Paratyphus überhaupt und über Paratyphus A im besonderen:

1) Hübener, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, Jena 1910.
2) Uhlenhuth und Hübener, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3, 1913.
3) Lehmann, Zur Kenntnis des Paratyphus A. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 78, 1916.

Zusammenstellung über Agglutinationsliteratur:

4) Paltauf, Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 2, 1913.

Für die Arbeit besonders in Betracht kommende Literatur:

5) Aoki, Paratyphus A-Bacillen als Ursache eines Bauchdeckenabscesses. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, 1910.
6) Bärthlein, Ueber die praktische Bedeutung der Paraserumreaktionen. Münch. med. Wochenschr., 1916, Heft 44.
7) Bieling, Zur Verbreitungsweise und bakteriologischen Diagnostik des Paratyphus A-Bacillus. Deutsche med. Wochenschr., 1916, No. 18.
8) Blumenthal, Ueber das Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbacillen bei Erkrankungen der Gallenwege. Münch. med. Wochenschr., 1904, No. 37.
9) Bock, Untersuchungen über Bakterien aus der Paratyphusgruppe. Arb. aus d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 24, 1906.
10) Brion und Kayser, Ueber eine Erkrankung mit dem Befunde eines typhusähnlichen Bakteriums im Blute. Münch. med. Wochenschr., 1902.
11) — — Neuere klinisch-bakteriologische Erfahrungen bei Typhus und Paratyphus. Arch. f. klin. Med., Bd. 85, 1906.
12) Bruns und Kayser, Ueber die Verwendbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klinischen Diagnose und Identifizierung von Bakterien der Typhus- und Coligruppe (Paratyphus usw.). Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 1903.
13) Baermann und Eckersdorff, Ueber Paratyphus A. Berlin. klin. Wochenschr., 1909, No. 40.
14) Faroy, Isolément et étude d'un bacille intermédiaire au bacille d'Eberth et au paratyphique A de Brion et Kayser, Société de Biol., 1908, Séance du 20 juin.
15) Frenzel, Atypischer Paratyphus A mit letalem Ausgang. Deutsche med. Wochenschr., 1916, No. 32.
16) Gross, Vergleichende Untersuchungen über Agglutination von Typhus- und Paratyphusbacillen im Verlaufe von Typhuserkrankungen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 47, 1908.
17) Grünberg und Rolly, Beitrag zur Frage der agglutinatorischen Eigenschaften des Serums Typhuskranker auf Paratyphus und verwandte Bakterien.

18) Gwyn, On infection with a paracolon bacillus in a case with all the clinical features of typhoid fever. John Hopkins Hospital Bull., Vol. 9, 1898.
19) Hoffmann, Zur Frage des Paratyphus mit besonderer Berücksichtigung der bei ihm fehlenden Widalschen Reaktion. Hyg. Rundschau, 1902, Heft 17.
20) Kaliebe, Klinische Beobachtungen über Paratyphus A-Erkrankungen im Felde. Münch. med. Wochenschr., 1916, No. 33, Feldärztliche Beilage.
21) Kayser, Die Bakteriologie des Paratyphus. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 35, 1904.
22) Klinger, Paratyphus A-Erkrankungen im Felde. Münch. med. Wochenschr., 1915, No. 51.
23) Klose, Ein Beitrag zum Auftreten des Paratyphus A im Felde. Münch. med. Wochenschr., 1916, No. 14, Feldärztl. Beilage.
24) Kolle, Ueber Paratyphus und den Wert der Immunitätsreaktionen für die Erkennung des Paratyphusbacillus. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 52, 1606.
25) Korte, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 44, 1903.
26) Kutscher und Meinicke, Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritidis- und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 52, 1906.
27) Lehmann, Paratyphus A im Felde. Münch. med. Wochenschr., Bd. 81, 1916.
28) — Zur Biologie des Paratyphus A. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 81, 1916.
29) — Zur Kenntnis des Paratyphus A. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 78, 1916.
30) — Mäulen und Schricker, Ueber einen Fall epidemischen Auftretens von Paratyphus A. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 82, 1916.
31) Levy und Gäthgens, Ueber die Beziehungen des Paratyphus zum Typhus. Arb. aus d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, 1907.
32) Lippschütz, Ueber die bakteriologische Diagnose des Typhus abdominalis mit Hilfe des v. Drigalski-Conradischen Nährbodens und der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, 1904.
33) Loewenthal. Zur Kenntnis des Paratyphus A. Med. Klin., 1916, No. 20.
34) — Weiterer Beitrag zur Klinik des Paratyphus A. Münch. med. Wochenschr., 1916, No. 46.
35) Oesterlein, Erkrankungen von Paratyphus A in Galizien. Wiener klin. Wochenschr., 1916, No. 9.
36) Porcile, Beitrag zur differentialdiagnostischen Unterscheidung der Typhus- und typhusähnlichen Bakterien mit Hilfe der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, 1905.
37) Purjesz, Ueber einen Fall von Paratyphus A. Wiener klin. Wochenschrift, 1910.

38) Raynaud et Nègre, Bacilles typhiques algériens. Isolément d'un bacille intermédiaire au typhique et au paratyphique. Société de Biol., 1912, p. 534—535.
39) Rolly, Ueber Paratyphusinfektionen. Münch. med. Wochenschr., 1911, No. 11 u. 12.
40) Schmitz, Annemarie, und Kirschner, Leop., Beitrag zur Klinik und Bakteriologie des Paratyphus A-Bacillus. Münch. med. Wochenschrift, 1916, No. 1.
41) Schöne, Ueber Infektionen mit Paratyphusbacillen des Typus A und B und Befund von verwandten Bakterien. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 65, 1910.
42) Schottmüller, Weitere klinische Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus zeigende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bacillen (Paratyphus). Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
43) Springer, Ein Befund von Bacillus paratyphi Typus A in der Gallenblase, nebst Einwirkung der Bakterien der Typhus-Coligruppe auf verschiedene Zuckerarten. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 60, 1911.
44) Schultz, Zur Statistik der Mitagglutination von Typhus- und Paratyphus B-Bacillen. Deutsche med. Wochenschr., 1909, No. 13.
45) Svestka, Beitrag zur Epidemiologie der Paratyphus A-Infektion. Wiener klin. Wochenschr., 1916, No. 16.
46) Jochmann, Lehrbuch der Infektionskrankheiten.
47) Koehler, Bakteriologisches über Paratyphus A-Erkrankungen im Felde. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 78, 1916.
48) v. Tabora, Die Typhusbehandlung im Felde. Münch. med. Wochenschrift, 1915, No. 13.
49) Zupnik, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 47, 1904.

Paragglutinationsliteratur:

50) Kuhn und Woithe, Ueber eigenartige bakteriologische Befunde bei Ruhrkranken. Med. Klin., 1909, No. 45.
51) — Die Bedeutung der Paragglutination für die Diagnose des Typhus und der Ruhr. Med. Klin., 1916, Heft 30.
52) — und Ebeling, Untersuchungen über die Paragglutination. Zeitschrift f. Immunitätsf., Bd. 25, 1916.
53) — Zur Lehre von der Paragglutination. Arch. f. Hyg., Bd. 86.
54) Ditthorn und Neumark, Ueber Coliparagglutination. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 67, 1913. (G. C.)

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit „Ueber Agglutination bei Paratyphus A“, Max Ernst Wilhelm Uckermark, wurde in Böhlen im Fürstentum Schwarzburg-Rudolstadt am 16. März 1890 als Sohn des Technikers, jetzigen Privatmanns Friedrich Uckermark und seiner Ehefrau Lina geb. Barth geboren.

Seine Schulbildung erhielt er an der städtischen Oberrealschule in Halberstadt und bestand ebenda im Frühjahr 1906 die Reifeprüfung. Im Sommer desselben Jahres ließ er sich an der Universität Straßburg i. E. als Student der Philologie immatrikulieren und hörte die Vorlesungen der Herren Professoren Ziegler, Cloetta, Sapper, Schultz, Frhr. v. d. Pfordten, Gillot, Reitzenstein, Koeppel, Hoepffner.

Zu Beginn des Sommersemesters 1911 ließ er sich als Student der Medizin einschreiben. Seine Lehrer waren die Herren Professoren Schwalbe, Ewald, Hofmeister, Weidenreich, Fuchs, Spiro, Gildemeister. Im Juli 1913 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 31. März 1916 die ärztliche Prüfung.

Das praktische Jahr leistete er als Truppenarzt im Kriegsdienst ab. Vom August bis Dezember 1916 war er unter der Leitung von Professor Dr. Kuhn an der bakteriologischen Anstalt für Elsaß in Straßburg i. E. tätig.

Seine Lehrer waren die Herren Professoren Kuhn, Wenkebach, Meyer, Salge, Madelung, Guleke, Stolz, Fehling, Bayer, Chiari, Schmiedeberg, Wollenberg, Ledderhose, Manasse, Wolf.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.